TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

(1900-1937)

DE

Léon LAUNOY

DOCTEUR ÈS SCIENCES ([illegible])

PROFESSEUR SANS CHAIRE ([illegible])

Chargé du Cours de Pharmacodynamie à la Faculté de Pharmacie de Paris (1920)



Hommage de l'auteur
à la Bibliothèque de la
Faculté de Médecine de Paris
Launoy.

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

(1900-1937)

DE

Léon LAUNOY

DOCTEUR ÈS SCIENCES (1903)

PROFESSEUR SANS CHAIRE (1930)

Chargé du Cours de Pharmacodynamie à la Faculté de Pharmacie de Paris (1926)

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS EMPLOYÉES

pour désigner les titres des périodiques où sont publiés nos notes et mémoires.

Anesth. et Analg., ...	Anesthésie et Analgésie.
Ann. Inst. Pasteur.,.......	Annales de l'Institut Pasteur.
Arch. Internat. Physiol., ..	Archives Internationales de Physiologie.
Biol. Méd., ...	Biologie Médicale.
Bull. Acad. Médecine., ...	Bulletin de l'Académie de Médecine de Paris.
Bull. Inst. Pasteur., ...	Bulletin de l'Institut Pasteur.
Bull. Mém. Sté. Nation. Chirurgie., ...	Bulletins et Mémoires de la Société Nationale de Chirurgie.
Bull. Mus. Hist. Nat., ...	Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle.
Bull. Sc. Pharmacol., ...	Bulletin des Sciences Pharmacologiques.
Bull. Soc. Chimie Biol., ..	Bulletin de la Société de Chimie Biologique.
Bull. Soc. Pathol. Exot.,...	Bulletin de la Société de Pathologie exotique.
Cahiers Méd. Vét., ...	Cahiers de Médecine Vétérinaire.
C. R. Acad. Sc., ...	Comptes Rendus de l'Académie des Sciences.
C. R. Soc. Biol., ...	Comptes Rendus de la Société de Biologie.
Journ. Pharm. et de Chimie.,	Journal de Pharmacie et de Chimie.
Journ. Physiol. et Pathol. gén.,	Journal de Physiologie et de Pathologie générales.
Ann. Physiol. et Physico-Ch.,	Annales de Physiologie et de Physico-Chimie biologique.
Recueil Méd. Vét. exot., ...	Recueil de Médecine Vétérinaire exotique.
Bull. Soc. Ch. Fr., ...	Bulletin de la Société Chimique de France.

I.

GRADES ET TITRES SCIENTIFIQUES.

Bachelier de l'enseignement secondaire spécial (1894).
Licencié ès-sciences naturelles (1896).
Interne en pharmacie des hôpitaux de Paris (1899).
Lauréat de l'École supérieure de pharmacie de Paris:
Prix Laillet (1900).
Boursier de doctorat
près le Muséum d'histoire naturelle (1902-1903).
Pharmacien de Ire classe (1902).
Docteur ès-sciences naturelles (1903).
Lauréat de l'Institut de France:
Prix Barbier (Physiologie) (1909),
Prix Lallemand (Physiologie) (1916).
Agrégé d'histoire naturelle
de l'École supérieure de pharmacie de Paris (1914).
Chargé du Cours de Pharmacodynamie (1926).
Professeur sans chaire a l'École supérieure
de pharmacie de Paris (1930).

FONCTIONS DANS L'ENSEIGNEMENT.

Préparateur du cours de zoologie (1903-1906).

Chargé de conférences et démonstrations d'histologie au laboratoire de zoologie de l'École supérieure de pharmacie de Paris (1904 et 1905).

Agrégé en exercice de la Faculté de pharmacie de Paris (1914-1930).

Chargé d'un cours de pharmacodynamie depuis 1926.

Professeur sans chaire, chargé de l'enseignement de la pharmacodynamie (1930).

FONCTIONS A L'INSTITUT PASTEUR DE PARIS.

ATTACHÉ AU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE (1903).

PRÉPARATEUR DE PHYSIOLOGIE (1907).

CHEF DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE

PRÈS LE SERVICE DE THÉRAPEUTIQUE CHIMIQUE (1910-1920).

SOCIÉTÉS SAVANTES.

MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ PHILOMATIQUE (1904).
MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE COMPARÉE (1914).
MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE (1918).
MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ DE PHARMACIE DE PARIS (1927).
MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE (1931).
MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ DE CHIMIE BIOLOGIQUE (1914).
TRÉSORIER (1927-1931), PUIS
VICE-PRÉSIDENT (1931)
ET PRÉSIDENT DE LA SOCIÉTÉ DE CHIMIE BIOLOGIQUE (1932).
MEMBRE DE L'ASSOCIATION DES PHYSIOLOGISTES DE LANGUE FRANÇAISE (1925).
MEMBRE OF THE ASSOCIATION FOR THE STUDY OF INTERNAL SECRETIONS (LOS ANGELES), CALIFORNIE (1914)
MEMBRE DE L'UNION THÉRAPEUTIQUE INTERNATIONALE (1934).
MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ D'ANESTHÉSIE ET D'ANALGÉSIE (1934).

Vice-Président de la Société de Biologie de Paris (1939)

FONCTIONS ADMINISTRATIVES UNIVERSITAIRES.

MEMBRE DE LA COMMISSION DE MÉDECINE ET PHARMACIE AU COMITÉ CONSULTATIF DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR (1931-1933).

MEMBRE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION DU LYCÉE DE JEUNES FILLES DE SAINT-GERMAIN-EN-LAYE (DEPUIS 1929).

INSPECTEUR DES PHARMACIES DANS LE DÉPARTEMENT DE SEINE-ET-OISE (1930-1934).

Membre de la Commission de la "Maladie du Sommeil" au Ministère de la France d'Outre-Mer (I942)

Membre de la Commission permanente du Codex (I948)

DÉCORATIONS.

CROIX DE GUERRE :

ORDRE DE LA D. E. S. DE LA Xe ARMÉE, 4 OCTOBRE 1915.

Citation : « Chargé de la recherche et de la fabrication des meilleurs moyens de protection contre les gaz asphyxiants, a fait preuve d'une activité, d'une ingéniosité et d'un dévouement au-dessus de tout éloge ne craignant pas, au cours de ses travaux, de s'exposer lui-même à l'action de gaz particulièrement nocifs, a pu ainsi, non sans danger, doter la Xe armée d'agents protecteurs qui se sont montrés très efficaces ».

Au quartier général, le 4 Octobre 1915.

Signé : Général CHAILLEY.

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR, PROMOTION FAYOLLE, 1920.

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR, 1928.

OFFICIER D'ACADÉMIE, 1920.

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE, 1925.

TITRES DE GUERRE.

ENGAGÉ VOLONTAIRE . . . . 4 SEPTEMBRE 1914.

ATTACHÉ AU LABORATOIRE DE LA Xe ARMÉE, DÉC. 1914.

A diagnostiqué dans ce laboratoire, en Mars 1915, par l'analyse de tampons de coton prélevés sur des prisonniers de guerre, (tampons imprégnés d'Hyposulfite de sodium), le gaz employé par les Allemands à l'attaque de Langemark (gaz Chlore).

PASSÉ SUR SA DEMANDE AU LABORATOIRE DE TOXICOLOGIE DU 35e C. A. EN AVRIL 1916.

A participé comme brancardier aux attaques de la Somme en Juillet 1916, à la bataille de l'Aisne en 1917.

III.

INDICATIONS PAR ORDRE CHRONOLOGIQUE DES NOTES ET MÉMOIRES PUBLIÉS de 1900 à 1937.

— 1900 —

Modifications des échanges respiratoires consécutives à la piqûre d'un hyménoptère (Scolie), chez les larves de cétoine dorée. — *Bull. Mus. Hist. Nat.*, 1900, N° 7, pp. 383-386.

— 1901 —

Altérations rénales consécutives à l'intoxication aiguë par le venin de scorpion. — *C. R. Soc. Biol.*, 1901, **53**, p. 91.

Altérations rénales consécutives à l'intoxication aiguë par le venin de scorpion. — *Bull. Mus. Hist. Nat.*, 1901, N° 1, pp. 19-23.

Sur la présence de formations ergastoplasmiques dans les glandes salivaires des Ophidiens. — *C. R. Soc. Biol.*, 1901, **53**, p. 742.

— 1902 —

L'élaboration du zymogène dans les glandes gastriques de la vipère Berus. — *C. R. Acad. Sc.*, 1902, **135**, p. 195.

L'élaboration du vénogène et du venin dans la glande parotide de la vipère Aspis. — *C. R. Acad. Sc.*, 1902, **135**, p. 539.

Sur l'action protéolytique des venins. — *C. R. Acad. Sc.*, 1902, **135**, p. 401.

Action amylolytique des glandes salivaires chez les Ophidiens. — *Bull. Mus. Hist. Nat.*, 1902, N° 5, pp. 38-43.

Action protéolytique des glandes salivaires chez les Ophidiens. — *Bull. Mus. Hist. Nat.*, N° 5, pp. 365-371.

Action de quelques venins sur les glucosides. II. Action du venin de Cobra sur l'émulsine. — *C. R. Soc. Biol.*, 1902, **54**, p. 669.

Imperméabilité méningée au mercure au cours du traitement hydrargyrique prolongé (en collaboration avec H. Leroux). Recherches de Hg dans le liquide céphalo-rachidien. — *C. R. Soc. Biol.*, 1902, **52**, p. 1483.

— 1903 —

Notes de technique histologique. — *Bull. Sc. Pharmacol.*, Mai 1902, Janvier 1903.

Les phénomènes de pyrénolyse dans les cellules de la glande hépato-pancréatique de l'Eupagurus Bernardus. — *C. R. Acad. Sc.*, 1903, **136**, p. 109.

Sur quelques phénomènes nucléaires de la sécrétion. — *C. R. Acad. Sc.*, 1903, **136**, p. 1479.

Contribution à l'étude des phénomènes nucléaires de la sécrétion (cellules à venin, cellules à enzymes). — *Thèse de Doctorat ès-Sciences et Annales des Sciences naturelles.*, 1903.

La cellule pancréatique après sécrétion provoquée par la sécrétine. — *C. R. Soc. Biol.*, 1903, **55**, p. 1709.

L'hémostase par la gélatine. — *Biol. Méd.*, 1903, **1**, N° 1, pp. 5-18.

— 1904 —

Précis de technique histologique (Préface de M. le Professeur Laguesse). — Volume de 160 pages, 1904, Baillière édit., Paris.

Sur la toxicité du chlorhydrate d'amyléine (Stovaïne) (en collaboration avec F. Billon). — *C. R. Acad. Sc.*, 1904, **138**, p. 1360.

Sur la contractilité du protoplasma. Action du chlorhydrate d'amyléine (Stovaïne). — *C. R. Acad. Sc.*, 1904, **139**, p. 162.

Sur la toxicité du chlorhydrate d'amyléine (Stovaïne). — *C. R. Acad. Sc.*, 1904, **139**, p. 650.

La cellule pancréatique dans l'intoxication par la pilocarpine. — *C. R. Soc. Biol.*, 1904, **56**, p. 245.

Diapédèse et sécrétion pancréatique active. — *C. R. Soc. Biol.*, 1904, **56**, p. 247.

Action de la pilocarpine sur la sécrétion pancréatique. — *C. R. Soc. Biol.*, 1904, **56**, p. 579.

Action de la pilocarpine sur la sécrétion gastrique. — *C. R. Soc. Biol.*, 1904, **56**, p. 577.

La cellule hépatique au cours de l'autolyse aseptique. (Dégénérescence graisseuse expérimentale). — *C. R. Soc. Biol.*, 1904, **57**, p. 357.

La méthode des colorations vitales en histo-physiologie. — *Biol. Méd.*, 1904, **1**, N° 3, pp. 89-106.

Le pancréas et le suc pancréatique d'après les travaux récents. — *Biol. Méd.*, 1904, **1**, N° 6, pp. 221-251.

Le lait, aperçu de nos connaissances sur la composition chimique du lait, et sur la propagation de la tuberculose par cet aliment. — *Biol. Méd.*, 1904, **1**, N° 9, pp. 353-371 et N° 10, pp. 397-425.

— 1905 —

Sur l'action hémolytique du chlorhydrate d'amyléine (Stovaïne). — *C. R. Soc. Biol.*, 1905, **58**, p. 73.

La cellule hépatique au cours de l'autolyse aseptique. (Dégénérescence graisseuse expérimentale). — *C. R. Soc. Biol.*, 1905, **58**, p. 860.

Contribution à l'étude histo-physiologique de la sécrétion pancréatique. Mémoire in *Arch. Intern. de Physiol.*, 1905, **8**, fasc. 1, pp. 62-94.

Revue critique à propos de quelques travaux récents sur l'anatomie fine des capsules surrénales, particulièrement en ce qui concerne la cellule chromaffine. — *Biol. Méd.*, 1905, **2**, N° 7, pp. 265-283.

Aperçu de nos connaissances sur le liquide céphalo-rachidien et sur la rachicenthèse. — *Biol. Méd.*, 1905, **2**, N° 2, pp. 45-75.

Aperçu historique sur l'opothérapie, quelques réflexions au sujet de cette méthode thérapeutique. — *Biol. Méd.*, 1905, **2**, N° 3, pp. 107-115.

A propos de la genèse de nos connaissances sur quelques phénomènes fondamentaux, relatifs à l'immunité contre les microbes. — *Biol. Méd.*, 1905, **2**, N° 5, pp. 177-221.

Applications de l'antisepsie et de l'asepsie à la pratique chirurgicale. — *Biol. Méd.*, 1905, **2**, N° 7, pp. 282-295.

— **1906** —

L'autolyse aseptique du foie dans le sérum sanguin. — *C. R. Soc. Biol.*, 1906, **61**, p. 496.

— **1907** —

Nouvelle contribution à l'étude histologique de l'autolyse aseptique du foie. Action favorisante des chlorures de quelques métaux bivalents. — *C. R. Soc. Biol.*, 1907, **62**, p. 487.

A propos de l'étude histo-physiologique de l'autolyse aseptique du foie. Action inhibitrice du citrate de sodium. — *C. R. Soc. Biol.*, 1907, **62**, p. 1175.

Nouvelle contribution à l'étude histo-physiologique de l'autolyse aseptique du foie. Sur la stabilité de la chromatine nucléaire dans la solution de chlorure de sodium isotonique. — *C. R. Soc. Biol.*, 1907, **63**, p. 476.

— **1908** —

Contribution à l'étude du sérum des animaux éthyroïdés. — *C. R. Acad. Sc.*, 1908, **147**, p. 263.

Nouvelle contribution à l'étude du sérum des animaux éthyroïdés. — *C. R. Acad. Sc.*, 1908, **147**, p. 999.

Sur la localisation des particules fines injectées dans le péritoine du cobaye mâle. — *C. R. Soc. Biol.*, 1908, **65**, p. 605.

Le rôle de l'épiploon dans la défense de la cavité péritonéale. — *Biol. Méd.*, 1908, **5**, pp. 301-308 et pp. 345-350.

Sur quelques caractères histo-physiologiques de l'autolyse aseptique du foie. Période de latence. Formation brusque des corps myéliniques. — *C. R. Soc. Biol.*, 1908, **64**, p. 32.

Premières conclusions relatives à l'étude histo-physiologique de l'autolyse aseptique du foie. — *C. R. Soc. Biol.*, 1908, **65**, p. 352.

L'autolyse des organes et les ferments endo-cellulaires. — *Bull. Inst. Pasteur.*, 1908, **22**, 1re partie, pp. 289-297 ; 2e partie, pp. 337-350.

— 1909 —

Nouvelles recherches cytologiques sur l'autolyse aseptique du foie. *C. R. Acad. Sc.*, 1909, **153**, p. 306.

Contribution à l'étude histo-physiologique de l'autolyse aseptique du foie. Premier mémoire. — *Ann. Inst. Pasteur.*, 1909, **23**, pp. 1-28.

Contribution à l'étude histo-physiologique de l'autolyse aseptique du foie. Deuxième mémoire. — *Ann. Inst. Pasteur.*, 1909, **23**, pp. 979-1008.

A propos de l'existence de figures karyocinétiques multiples, dans le foie en autolyse ou en cadavérisation de la souris blanche adulte. — *C. R. Soc. Biol.*, 1909, **66**, p. 564.

Figures karyocinétiques dans le foie d'un lapin mort tardivement à la suite d'une anesthésie chloroformique. — *C. R. Soc. Biol.*, 1909, **67**, p. 807.

Sur le pouvoir antitryptique du sérum sanguin des chiens cancéreux. — *C. R. Soc. Biol.*, 1909, **66**, p. 974.

Action antitryptique du sérum des chiens cancéreux. Deuxième note. — *C. R. Soc. Biol.*, 1909, **67**, p. 118.

Sur l'action antitryptique du sérum sanguin chez les chiens atteints de lymphosarcomes. — *Journ. Pharm. et de Chimie.*, 1909, 1er Novembre.

— **1910** —

Sur la mise en évidence dans la cellule hépatique du lapin : 1. De corps granuleux différents des mitochondries. 2. Des canalicules biliaires (démonstration). — *C. R. Soc. Biol.*, 1910, **68**, p. 610.

Action du bleu de Giemsa sur des granulations hématiques électivement colorables (supra vitam) par des solutions diluées de bleu crésyl brillant (démonstration). — *C. R. Soc. Biol.*, 1910, **68**, p. 441.

Sur certaines enclaves protoplasmiques de la cellule hépatique normale du lapin. — *C. R. Acad. Sc.*, 1910, **150**, pp. 1145.

A propos de quelques composés minéraux et organiques de l'arsenic et sur l'accoutumance à ces poisons. — *C. R. Acad. Sc.*, 1910, **151**, p. 897.

Action physiologique de l'arsenic. Revue générale critique. — *Biol. Méd.*, 1910, **7**, pp. 1-14.

Sur le phénoxypropanediol. — *C. R. Soc. Biol.*, 1910, **69**, p. 191.

Stabilisation des globules rouges par les solutions très diluées de formol (en collaboration avec P. Armand-Delille). — *C. R. Soc. Biol.*, 1910, **69**, p. 40.

— **1911** —

Étude de la stabilisation des globules rouges de mammifères (du mouton en particulier) par les solutions très diluées de formol (en collaboration avec P. Armand-Delille). — *Mémoire* in *Ann. Inst. Pasteur.*, 1911, No 3, **25**, pp. 222-246.

Peut-on accoutumer le cobaye à la strychnine ? — *C. R. Acad. Sc.*, 1911, **151**, p. 1698.

De l'action des métaux alcalino-terreux et du citrate de sodium sur la survie cellulaire. (A propos d'une note récente de M. NAGEOTTE). — *C. R. Soc. Biol.*, 1911, **70**, p. 28.

Action antitryptique du sérum sanguin chez des lapins intoxiqués par la ricine. — *C. R. Soc. Biol.*, 1911, **70**, p. 367.

Antagonisme du sérum sanguin et des ferments protéolytiques. — *Bull. Inst. Pasteur.*, 1911, **9**, pp. 289-301.

Contribution à l'étude du sérum de cheval et du sérum de bœuf sur le cœur isolé du cobaye. — *Mémoire* in *Ann. Inst. Pasteur.*, 1911, **25**, N° 8, pp. 561-579.

De l'action du sang hétérogène et de ses éléments sur le cœur isolé du cobaye. — *C. R. Soc. Biol.*, 1911, **70**, p. 68.

Sur la thérapeutique mercurielle de la syphilis expérimentale du lapin et de la spirillose brésilienne (en collaboration avec M. LEVADITI). — *C. R. Acad. Sc.*, 1911, **153**, p. 304.

Nouvelles recherches sur la thérapeutique mercurielle de la syphilis expérimentale du lapin (en collaboration avec M. LEVADITI). — *C. R. Acad. Sc.*, 1911, **153**, pp. 1520.

— 1912 —

A propos de l'action anti-anaphylactique des solutions saturées de chlorure de sodium (en collaboration avec P. ARMAND-DELILLE). — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, **72**, p. 61.

Sur l'apparente accoutumance du cœur isolé de cobaye normal pour le sérum de cheval. — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, **72**, p. 315.

Production et caractères du choc anaphylactique sur le cœur isolé du cobaye ; hypersensibilité au sérum de cheval. — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, **72**, p. 403.

Création d'une race de Treponema pallidum résistante au mercure (en collaboration avec C. Levaditi). — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, **72**, p. 653.

Des conditions nécessaires à la démonstration du choc « anaphylactique », sur le cœur isolé d'animaux hypersensibles au sérum de cheval. — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, **72**, p. 815.

Action de quelques amines, en particulier du chlorure et de l'hydrate de tétraméthylammonium, sur la sécrétion pancréatique. — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, **72**, p. 1068.

Nouvelle contribution à l'étude de l'action des amines quaternaires sur la sécrétion pancréatique. — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, **73**, p. 374.

Troisième contribution relative à l'étude de l'action des amines quaternaires sur la sécrétion pancréatique. — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, **73**, p. 456.

L'emploi des hématies stabilisées par le formol, dans la réaction de Wassermann (en collaboration avec P. Armand-Delille). — *Presse Médicale.*, N° 89, 1912, p. 901.

Harmonie fonctionnelle des glandes digestives. Hypothèses nouvelles et faits anciens. — *Biol. Méd.*, 1912, **9**, pp. 181-186.

Aperçu des connaissances actuelles sur la morphologie et le rôle physiologique du globulin. — *Biol. Méd.*, 1912, **9**, N° 2, pp. 45-65.

La fièvre de Malte. — *Biol. Méd.*, 1912, **9**, N° 3, pp. 96-118.

La rougeole expérimentale. — *Biol. Méd.*, 1912, **9**, N° 10, pp. 409-418.

Coup d'œil rétrospectif sur la méthode antiseptique en chirurgie. — *Biol. Méd.*, 1912, **9**, N° 3, pp. 89-95.

— 1913 —

A propos des travaux récents de MM. Bernstein et Kaliski et de M. Eisenberg, sur les hématies formolées (en collaboration avec P. Armand-Delille). — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, **74**, p. 461.

A propos des travaux récents de MM. Bernstein et Kaliski sur les hématies formolées (en collaboration avec P. Armand-Delille). — *Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie.*, 1913, **17**, fasc. 3, pp. 361-363.

Nouvelles recherches sur la thérapeutique mercurielle des spirilloses (spirilloses des poules et syphilis du lapin), (en collaboration avec C. Levaditi). — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, **74**, p. 18.

Sur une méthode de préparation de la sécrétine (en collaboration avec K. Œchslin). — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, **74**, p. 338.

A propos de la sécrétine (Bayliss et Starling) et de la vaso-dilatine (Popielski) ; (en collaboration avec K. Œchslin). — *C. R. Acad. Sc.*, 1913, **156**, 25 Mars.

Sur la valeur de la fonction ammonium quaternaire (NR^4X) comme support de l'activité excito-sécrétoire des amines quaternaires. — *Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, 1er mémoire, **15**, Mars 1913, pp. 281-295.

Sur la valeur de la fonction ammonium quaternaire (NR^4X) comme support de l'activité excito-sécrétoire des amines quaternaires. — *Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, 2e mémoire, **15**, Mars 1913, pp. 312-326.

Les variations numériques et morphologiques des globules blancs, chez les poules infectées de Spirochæta gallinarum (en collaboration avec M. Lévy-Bruhl). — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, **74**, p. 754.

Le fer du sang chez la poule normale et dans l'infection par le Spirochæta gallinarum. — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, **75**, p. 248.

Sur l'anémie observée chez la poule au cours de l'infection par Spirochæta gallinarum (en collaboration avec M. Lévy-Bruhl). — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, **75**, p. 250.

L'infection spirillaire chez les poules éthyroïdées ; pouvoir vaccinant de leur sérum (en collaboration avec M. Lévy-Bruhl). — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, **75**, p. 352.

Quelques faits et réflexions à propos des sérums toxiques. — *Biol. Méd.*, 1913, **10**, N° 6, pp. 221-234.

— 1914 —

Nouvelle contribution à l'étude de la Dépressine (en collaboration avec K. Œchslin). — *C. R. Soc. Biol.*, 1914, **76**, p. 79.

L'infection spirillaire chez les poules splénectomisées (en collaboration avec M. Lévy-Bruhl). — *C. R. Soc. Biol.*, 1914, **76**, p. 298.

Recherches hématologiques sur la spirillose des poules (en collaboration avec M. Lévy-Bruhl). — *Ann. Inst. Pasteur.*, 1914, **28**, p. 517.

L'appareil thymo-thyroïdien. *Thèse d'agrégation 1914*, volume de 400 pages, figures. — *Prix Lallemand*, Académie des Sciences, 1915.

Les sérums toxiques et leurs antitoxines. — *Handbuch für Technik und Methodik de* Kraus et Levaditi., 1914.

— 1915 —

Sur la résistance des poules à l'infection par le Sp. gallinarum, après thyroïdectomie ou splénectomie. — *Ann. Inst. Pasteur.*, 1915, **29**, N° 5, pp. 213-221.

— 1917 —

Sur la sensibilité de la méthode générale d'extraction des alcaloïdes dans l'eau. — *C. R. Acad. Sc.*, 1917, **165**, p. 360.

— 1918 —

Sur la toxicité des dérivés arsenicaux et de l'arsenic colloïdal. — *C. R. Soc. Biol.*, 1918, **81**, p. 164.

Technique pour suivre la marche de la protéolyse dans un milieu gélatine-trypsine. — *C. R. Soc. Biol.*, 1910, **81**, p. 742.

— 1919 —

Action antagoniste du sérum sanguin contre les protéases microbiennes. — *C. R. Soc. Biol.*, 1919, **82**, p. 57.

Antiprotéase du bacille pyocyanique. — *C. R. Soc. Biol.*, 1919, **82**, p. 263.

Protéase du vibrion cholérique (en collaboration avec Mme S. Debat-Ponsan). — *C. R. Soc. Biol.*, 1919, **82**, p. 578.

Documents sur quelques anesthésiques locaux (en collaboration avec Y. Fujimori). — *C. R. Soc. Biol.*, 1919, **82**, p. 732.

Action du sérum des animaux infectés par le bacille pyocyanique sur la protéase de cette bactérie (avec Marcel Lévy-Bruhl). — *C. R. Soc. Biol.*, 1919, **82**, p. 1274.

De l'action antagoniste du sérum sanguin de quelques mammifères sur les protéases microbiennes. — *Mémoire* in *Ann. Inst. Pasteur.*, 1919, **33**, pp. 657-678.

— 1920 —

Action comparée du benzène et du cyclo-hexane sur les organes hématopoïétiques (en collaboration avec Marcel Lévy-Bruhl). *C. R. Soc. Biol.*, 1920, **83**, p. 215.

Toxicité comparée du benzène et du cyclo-hexane et de leur action (en collaboration avec Marcel Lévy-Bruhl). — *Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1920, **2**, p. 145.

Les sérums antiprotéasiques, leur spécificité. La réaction de l'antiprotéase. — *Mémoire* in *Ann. Inst. Pasteur.*, 1920, **34**, pp. 249-271.

Sérum antiprotéasique. Antiprotéases et agglutinines (avec Marcel Lévy-Bruhl). — *C. R. Soc. Biol.*, 1920, **83**, p. 1020.

Sensibilité de l'essai physiologique de l'adrénaline. Constantes d'action (avec Mme B. Menguy). — *C. R. Soc. Biol.*, 1920, **83**, p. 1510.

Revue des travaux de Zoologie, publiés par les Internes en Pharmacie des Hôpitaux de Paris, pendant les cent premières années de l'Internat en Pharmacie des Hôpitaux de Paris in : *Volume du centenaire de l'Internat en Pharmacie*, publié par A. Goris, 1920, pp. 751-767. Imprimerie Marétheux, Rue Cassette, Paris.

— 1922 —

Pouvoir antitryptique normal du sang et choc anaphylactique (avec A. Falque). — *C. R. Soc. Biol.*, 1922, **86**, p. 102.

Application de la réaction de l'antiprotéase à l'identification de souches de Proteus (avec A. Falque). — *C. R. Soc. Biol.*, 1922, **86**, p. 1067.

Documents numériques sur les adrénalines droite, gauche et sur l'adrénalone (avec Mme B. Menguy). — *C. R. Soc. Biol.*, 1922, **87**, p. 1066.

Louis Pasteur. — *Biol. Méd.*, 1922, **20**, nº 8, pp. 358-366.

— 1923 —

Courbe d'action des adrénalines lévogyre et racémique de synthèse. — *C. R. Soc. Biol.*, 1923, **88**, p. 848.

Contribution à l'essai physiologique des adrénalines. Étude sur l'adrénaline naturelle de G. Bertrand. — *Mémoire* in *Bull. Sc. pharmacol.*, Nº 6, Juin 1923, pp. 325-357.

Étude de l'intoxication novarsénobenzolique chez le lapin. — *Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, 1923.

— 1924 —

La thyroxine. — *Paris Médical.*, 1924, 6 Déc., pp. 471-475.

Réflexions à propos de la technique physiologique. — *Biol. Méd.*, 1924, **14**, pp. 201-207.

Réflexions à propos de la loi de continuité. — *Biol. Méd.*, 1924, **14**, Nº 8, pp. 375-386.

— 1925 —

Sur la valeur de l'indice D. M., pour l'essai des arsénobenzènes (en collaboration avec A. Valeur). — *Journ. Pharm. et de Chimie.*, 1925, **1**, pp. 5-23.

Entretiens entre Alpha et Oméga. I. A propos de l'utile, cause efficiente de la recherche scientifique. — *Biol. Méd.*, 1925, **15**, N° 6, pp. 243-252.

— 1926 —

Les entretiens entre Alpha et Oméga. II. Sur le livre. — *Biol. Méd.*, 1926, **16**, N° 1, pp. 1-15.

Aperçu sur la thérapeutique moderne et l'essai physiologique des substances thérapeutiques (Conférence faite à la Sté des Amis de l'Université). — *Biol. Méd.*, 1926, **16**, N° 4, pp. 145-177.

A propos du douzième Congrès international des Physiologistes, tenu à Stockholm au mois d'Août 1926. — *Biol. Méd.*, 1926, **16**, pp. 289-303.

Quelques observations sur l'indice D. M. pour l'essai des arsénobenzènes (avec A. Valeur). — *Journ. Pharm. et Chimie.*, 1926, **3** et **4**, pp. 193-197.

Exposé d'une méthode de contrôle physiologique des novarsénobenzènes. — *Mouvement sanitaire.*, 1926, p. 225.

Documents pour servir à la détermination chez les souris, des constantes de toxicité et d'action trypanocide du novarsénobenzol (en collaboration avec P. Nicolle). — *C. R. Soc. Biol.*, 1926, **95**, p. 614.

— 1927 —

Nouveaux documents relatifs à la toxicité des composés aminoarsénoïques (en collaboration avec P. Nicolle). — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **96**, p. 1286.

A propos du contrôle physiologique des novarsénobenzènes. — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **98**, p. 324.

A propos du quatrième Congrès international de Médecine et de Pharmacie militaires. — *Bull. Sc. Pharmacol.*, 1927, pp. 708-717.

J. A. Villemin. — *Biol. Méd.*, 1927, **17**, Nº 9, pp. 393-396.

— 1928 —

A propos des épreuves biologiques et en particulier de l'épreuve dite d'activité thérapeutique, exigées pour les composés amino-arsénoïques. — *Journ. Pharm. et de Chimie.*, 1928, **7**, pp. 49-54.

Sur le mécanisme de la sécrétion pancréatique, provoquée par quelques amines à fonction ammonium quaternaire. — *Mémoire* in *Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, **26**, Juin 1928, pp. 211-224.

H. Harvey et la circulation du sang (en collaboration avec André Launoy). — *Biol. Méd.*, 1928, **18**, Nº 5, pp. 193-209.

Léon Guignard. — *Biol. Méd.*, 1928, **18**, Nº 10, pp. 437-441.

Doses liminaires d'activité vasculaire de l'éphédrine et de l'adrénaline lévogyres (en collaboration avec P. Nicolle). — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, p. 3.

Sur l'action synergique des chlorhydrates d'adrénaline et d'éphédrine (en collaboration avec P. Nicolle). — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, p. 198.

De l'action de l'éphédrine naturelle à doses liminaires sur le cœur, *in situ*, du lapin (en collaboration avec P. Nicolle). — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, p. 1387.

Nouvelle contribution à l'étude de l'action cardiaque du chlorhydrate d'éphédrine naturelle sur le cœur, *in situ*, du lapin. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, p. 1936.

— 1929 —

Action cardiaque de la brucine. — *Journ. de Pharm. et de Chimie.*, 1929, **9**, p. 585.

Sur l'action hypertensive comparée des éphédrines droite, gauche, racémique de synthèse et de l'éphédrine naturelle (en collaboration avec P. Nicolle). — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, p. 334.

Détermination des doses liminaires préventives, du composé 205 Bayer-309 Fourneau, dans quelques trypanosomiases expérimentales (en collaboration avec P. Nicolle et Melle M. Prieur). — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **101**, p. 650.

Nouveaux documents relatifs à la détermination des doses liminaires curatives et préventives du composé 205 Bayer-309 Fourneau, dans le Nagana expérimental du chat (en collaboration avec P. Nicolle et Melle M. Prieur). — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, pp. 661-663.

Nouveaux documents sur l'action préventive du 309 dans le Nagana expérimental de la souris (avec P. Nicolle et Melle M. Prieur). — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, pp. 663-664.

— 1930 —

Premiers résultats relatifs à l'action trypanocide du 205 Bayer-309 Fourneau (en collaboration avec Melle M. Prieur). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **103**, p. 478.

Résistance du Trypanosoma Brucei au 205 Bayer-309 Fourneau chez le lapin et avirulence pour la souris (en collaboration avec Melle M. Prieur). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **103**, p. 481.

Recherches sur la thérapie et la prévention du Nagana expérimental de la souris et du chat avec le 205 Bayer-309 Fourneau (en collaboration avec P. Nicolle et Melle M. Prieur). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1930, **23**, N° 6, p. 630.

Éléments pour servir à l'étalonnage de quelques composés arsenicaux pentavalents à pouvoir trypanocide (avec M[elle] ENGLER). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **104**, p. 66.

Étalonnage des composés arsenicaux pentavalents d'après une unité trypanocide choisie (avec M[elle] ENGLER). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **104**, p. 68.

États apnéiques graves provoqués par la morphine chez le lapin en narcose (avec P. NICOLLE). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **104**, p. 1238.

Nouveaux documents relatifs à l'étude du mécanisme de l'action trypanocide du 205 Bayer-309 Fourneau (en collaboration avec M[elle] M. PRIEUR). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **105**, p. 690.

Action synergique d'un sérum spécifique et du 205 Bayer-309 Fourneau injecté à dose curative fractionnée, dans le traitement du Nagana expérimental de la souris (en collaboration avec M[elle] M. PRIEUR). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **105**, p. 692.

La méthode de prévention chimique dans la lutte contre les trypanosomiases. — *Bull. Sc. pharmacol.*, 1930, **37**, p. 105.

Sur l'importance du problème des trypanosomiases en Afrique Équatoriale. — *Annales coloniales quotidiennes.*, 17 Oct. 1929 et *Cahiers de Médecine vétérinaire.*, N° 8, Février 1930, p. 195.

L'action de la brucine sur le cœur, *in situ*, du lapin (en collaboration avec P. NICOLLE). — *Mémoire* in *Bull. Sc. pharmacol.*, N° 5, Mai 1930, **37**, pp. 273-290.

COURS DE PHARMACODYNAMIE PROFESSÉ PENDANT L'ANNÉE 1929-1930. — Ce cours forme un volume de 305 pages in-folio, divisé en 8 fascicules. Les quatre premiers fascicules sont consacrés à la Toxicité, le cinquième, à l'activité pharmacodynamique, le sixième et le septième, à l'étude des anesthésiques volatils et à la narcose de base. Le huitième est consacré à l'étude des hypnotiques.

Symptômes de l'intoxication par les novarsénobenzènes chez le pigeon. — *Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, 1930, **28**, N° 1.

Étalonnage de l'activité trypanocide de quelques dérivés arylés de l'acide arsinique (avec Melle ENGLER). — *Bull. Soc. Chimie biol.*, 1er Juillet 1930, **12**, pp. 886-893.

F. BILLON. — *Biol. Méd.*, 1930, **20**, N° 7, pp. 225-230.

— 1931 —

Précisions sur l'apnée chloralosane-morphine (avec P. NICOLLE). — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **106**, N° 4, p. 265.

Quelques caractères concernant la virulence d'une souche de Trypanosoma Congolense. — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **106**, p. 711.

De l'action trypanocide synergique du 205 Bayer-309 Fourneau et de quelques composés organiques d'antimoine sur l'infection expérimentale à Trypanosoma Congolense de la Souris et du Cobaye (en collaboration avec P. NICOLLE et Melle M. PRIEUR). — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **106**, p. 712.

Des actions synergiques du 205 Bayer-309 Fourneau et de quelques composés d'arsenic sur l'infection expérimentale à Tr. Congolense de la souris (en collaboration avec P. NICOLLE et Melle M. PRIEUR). — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **107**, p. 1498.

Action synergique du 205 Bayer-309 Fourneau et d'un sérum spécifique dans le traitement de la trypanosomiase à Tr. Brucei expérimentale de la souris (en collaboration avec Melle M. PRIEUR). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1931, **24**, N° 4, p. 311.

Tendances actuelles de la thérapie chimique des trypanosomiases expérimentales (Communication faite aux *Journées coloniales*, Juillet 1931). — *Cahiers de Méd. vét.*, 1931, **2**, N° 3, p. 76.

Sur certaines tendances des recherches consacrées à la thérapeutique chimique des trypanosomiases expérimentales. — *Journ. Pharm. et de Chimie.*, 1931, **14**, p. 379.

Documents relatifs à l'action vaso-constrictrice de quelques noréphédrines. — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **107**, p. 798.

Étalonnage de la toxicité et de l'activité de quelques hypnotiques de la série barbiturique (avec J. Coutière). — *Bull. Acad. de Médecine.*, N° 23, 15 Juin 1931, p. 973.

Un cas d'évolution lente du Surra expérimental chez le chat (avec L. Panisset et Melle M. Prieur). — *Recueil Méd. vét. exot.*, 1931, **4**, p. 1.

— **1932** —

Sur la détermination des constantes de toxicité et d'activité de quelques dérivés barbituriques. Principes de comparaison, résultats. — *Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, **30**, N° 2, Juin 1932, p. 364.

C. Delezenne. — *Biol. Méd.*, 1932, **22**, N° 9, pp. 409-416.

La butyl-éthyl-malonylurée comme narcotique préparatoire aux anesthésies générales par l'éther (en collaboration avec B. Desplas et Melle G. Chevillon). — *Presse Médicale.*, N° 65, 13 Août 1932, p. 1254.

La butyl-éthyl-malonylurée (Sonéryl) comme narcotique préparatoire aux anesthésies générales par l'éther (en collaboration avec B. Desplas et Melle G. Chevillon). — *Bull. Mém. Sté. Nation. de Chirurgie.*, **58**, N° 21, 22 Juin 1932, p. 997.

Le Sonéryl comme narcotique préparatoire aux anesthésies générales par l'éther (en collaboration avec B. Desplas et Melle G. Chevillon). — *Presse Médicale.*, N° 54, 6 Juillet 1932, p. 1062.

Étude de la virulence d'une souche de Tr. Congolense (Rhodain) pour le chat adulte (en collaboration avec Melle M. Prieur). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1932, **25**, N° 1, p. 21.

Essai d'exaltation de la virulence d'une souche de Tr. Congolense pour le chat (en collaboration avec Melle M. Prieur). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1932, **25**, N° 1, p. 33.

De l'action synergique du 205 Bayer-309 Fourneau et de quelques composés organiques d'antimoine, dans la trypanosomiase expérimentale à Trypanosoma Congolense de la souris (en collaboration avec P. Nicolle et Melle M. Prieur). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1932, **25**, N° 1, p. 65.

Étude de l'action synergique exercée par le 205 Bayer-309 Fourneau et le 5 : 5' arséno-2-thiolbenziminazol disodique, dans le traitement des infections expérimentales à Trypanosoma Congolense de la souris (en collaboration avec P. Nicolle et Melle M. Prieur). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1932, **25**, N° 6, p. 570.

État des recherches sur les synergies chimiques trypanocides. Nouveaux faits relatifs à l'étude de leur mécanisme. — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **111**, p. 437.

A propos du premier Congrès international d'Hygiène méditerranéenne. — *Biol. Méd.*, 1932, **22**, N° 10, pp. 481-488.

— **1933** —

Documents statistiques, pour servir à l'étude du mécanisme des actions synergiques chimiques trypanocides, dans lesquelles intervient le 205 B.-309 F. — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **112**, p. 448.

Nouveaux documents statistiques pour servir à l'étude du mécanisme de l'action trypanocide du 205 B.-309 F. — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, p. 276.

Sur l'intérêt de la thérapie synergique étiologique (trypanocide). Nouvel exemple de son application (avec A. Ancelot). — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, p. 871.

Influence de la splénectomie sur l'infection expérimentale de la souris par Tr. Congolense et sur la thérapie synergique étiologique de celle-ci. — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, p. 1514.

Sur l'infection expérimentale du chat par Trypanosoma Annamense (en collaboration avec Melle M. Prieur). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1933, **26**, N° 3, p. 492.

Recherches sur l'action préventive du 205 Bayer-309 Fourneau dans l'infection expérimentale du chat, par Tr. Annamense. — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1933, **26**, N° 3, p. 501.

Observations liminaires relatives à l'étude de l'action de l'adrénaline sur la corne utérine isolée du cobaye infantile. — *Ann. Physiol. et Physico-chimie.*, 1933, **9**, N° 4, p. 913-922.

Discours au Congrès de la Société de Chimie. — *Bull. Soc. Ch. Fr.*, 1933, N° 1, pp. 892-895.

Discours d'ouverture au IVe Congrès de la Société de Chimie Biologique. Volume du Congrès 1933, pp. 126-131, Masson, édit., Paris.

Discours de clôture du IVe Congrès de la Société de Chimie Biologique. Volume du Congrès, 1933, pp. 157-165, Masson, édit., Paris.

Bibliographie du Stovarsol, brochure de 124 pages. *Supplément* à la *Biologie Médicale,* Décembre 1933.

— 1934 —

Incubation clinique et pouvoir infectant du sang dans l'infection expérimentale à Tr. Congolense du cobaye (avec J. Valenza). — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 502.

Incubation clinique et pouvoir infectant du sang dans l'infection expérimentale à Tr. Congolense du cobaye. — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 1047.

A propos de la communication de MM. Velu et Zottner sur la prévention de la dourine chez le baudet marocain. — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1934, **27**, N° 4, p. 322.

Nouveaux faits relatifs à l'étude et au traitement de l'infection expérimentale du chat par Tr. Annamense. — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1934, **27**, N° 4, p. 323.

Maladie inapparente à Trypanosoma Annamense chez le chat. — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1934, **27**, N° 9, p. 848.

Interactions de l'adrénaline et de l'hormone post-hypophysaire sur la corne utérine isolée du cobaye infantile. — *Bull. Soc. Chimie biol.*, 1934, **16**, N° 3, p. 324.

Observations complémentaires, relatives à l'étude de l'action de l'adrénaline sur la corne utérine isolée du cobaye infantile, en présence d'hormone post-hypophysaire. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1934, **16**, N° 4, pp. 485-498.

Action de la cystéine sur la toxicité de l'antimoine. — *C. R. Acad. Sc.*, 1934, **99**, N° 14, p. 646.

E. Roux. — *Bull. Soc. Chimie biol.*, 1934, **16**, p. 476.

— **1935** —

Leçons sur la toxicité, in-8 raisin, 294 pages. J.-B. Baillière édit., Paris, 1935.

De l'action synergique de l'arsenic et de l'antimoine dans le traitement du Nagana expérimental de la souris. — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1935, **28**, N° 4, p. 324.

Sur le pouvoir infectant après différents traitements, du sang de souris infectées par Trypanosoma Congolense (avec A. Ancelot). — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, p. 328.

Influence de l'âge sur la résistance des souris à l'infection par Trypanosoma Congolense. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, N° 25, p. 1033.

Suite à l'étude clinique et à celle du traitement de l'infection expérimentale du chat, du lapin et du cobaye, par Tr. Annamense. — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1935, **28**, séance 13 Novembre.

Caractères externes de l'infection expérimentale à Trypanosoma Annamense du cobaye et du lapin. — *Bull. Assoc. des diplômés de Bactériologie, de la Faculté de Pharmacie de Nancy.*, 1935.

Contribution à l'étude de l'essai biologique de la Tryparsamide (avec Melle M. Prieur). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1935, 28, p. 389.

Action de la cystéine sur la toxicité de l'antimoine pour la souris et sur les propriétés trypanocides de ce métalloïde, employé sous forme de Sb-III-thiomalate de lithium. — *Bull. Soc. Chimie biol.*, 1935, **17**, N° 6, p. 1022.

Contribution à l'étude de l'anesthésie générale par voie veineuse au moyen de l'étho-butyl-éthyl malonylurée (Éthyl-Sonéryl, 117. R. P.) (en collaboration avec B. DESPLAS et Melle G. CHEVILLON). — *Paris Médical.*, **25**, N° 43, 26 Octobre 1935, pp. 333-336.

Préparation et étude d'une souche de Tr. Annamense rendue arséno-résistante (avec Melle M. PRIEUR et A. ANCELOT). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1935, **28**, séance 13 Novembre.

— 1936 —

A propos d'une communication de M. FLANDIN sur l'anesthésie par les barbituriques. — Discussion - In : *Anesthésie et Analgésie.*, **2**, n° 1, Février 1936, p. 98.

Sur quelques difficultés de l'application clinique des résultats expérimentaux relatifs au traitement des trypanosomoses et sur la thérapie synergique de ces infections. — *Leçon faite au Collège de France*, 8 Février 1936, publié in : *Biol. Méd.*, 1936, **26**, n° 4, p. 190.

Documents pour servir à l'étude de l'activité trypanocide des composés du type novarsénobenzol. — *Jal. Pharm. Chim.*, **23**, Mai 1936, p. 513.

Action du sulfate de strychnine dans la narcose expérimentale du lapin, déterminée par l'acide étho-butyl-éthyl barbiturique. — *Anesthésie et Analgésie.*, 1936, **2**, n° 2, p. 349.

Nouveaux documents sur l'action de la strychnine sur le réveil d'animaux narcotisés par l'étho-butyl-éthyl malonylurée. — *Bull. Acad. Méd.*, **115**, n° 18, Mai 1936, p. 675.

Les mononucléaires à corps de Kurloff dans l'infection expérimentale du cobaye par Tr. Annamense (avec H. Lagodsky). — *C. R. Soc. biol.*, 1936, **122,** n° 20, p. 539.

Modifications du taux du fer sanguin, dans l'infection expérimentale à Tr. Annamense, chez le lapin. — *C. R. Soc. biol.*, 1936, **122,** n° 21, p. 638.

Les protides et l'urée dans le sérum sanguin de lapins expérimentalement infectés par Tr. Annamense (avec H. Lagodsky). — *C. R. Soc. biol.*, 1936, **122,** n° 24, p. 1055.

Suite à l'étude d'une souche de Tr. Annamense rendue résistante à la Tryparsamide (avec Melle M. Prieur et A. Ancelot). — *Bull. Soc. pathol. exot.*, 1936, **29,** n° 7, p. 759.

Le pouvoir infectant du sang chez les souris infectées par Tr. Congolense et traitées par le 205-309 (Moranyl). — *Bull. Acad. méd.*, séance du 22 Décembre 1936, **116,** n° 40, pp. 867-87.

— 1937 —

Modifications du taux du fer sanguin, de l'azote protidique et non protidique et du cholestérol dans l'infection expérimentale à Tr. Annamense du lapin (avec H. Lagodsky). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1937, **30,** n° 1, pp. 59-68.

Chimio-résistance de Tr. Annamense à la suite d'une seule injection massive de Tryparsamide, à un chat infecté. — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1937, **30,** n° 3.

Sur la vitesse d'élimination, hors du courant sanguin, de l'arsenic injecté par voie veineuse, sous forme de Tryparsamide, à des lapins normaux ou infectés par Trypanosoma Annamense (avec Melle O. Fleury). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, Avril 1937, **30,** n° 4.

IV.

RÉPERTOIRE DES NOTES ET MÉMOIRES PUBLIÉS, CLASSÉS PAR CATÉGORIES.

PHYSIOLOGIE.

I.

PHYSIOLOGIE CELLULAIRE.

A) Recherches sur les cellules à ferments et sur les cellules à venins.

1. Sur la présence de formations ergastoplasmiques dans les glandes salivaires des Ophidiens. — *C. R. Soc. Biol.*, 1901, **53**, p. 742.
2. L'élaboration du zymogène dans les glandes gastriques de la vipère Berus. — *C. R. Acad. Sc.*, 1902, **135**, p. 195.
3. L'élaboration du vénogène et du venin dans la glande parotide de la vipère Aspis. — *C. R. Acad. Sc.*, 1902, **135**, p. 539.
4. Les phénomènes de pyrénolyse dans les cellules de la glande hépato-pancréatique de l'Eupagurus Bernardus. *C. R. Acad. Sc.*, 1903, **136**, p. 109.
5. Sur quelques phénomènes nucléaires de la sécrétion. — *C. R. Acad. Sc.*, 1903, **136**, p. 1479.
6. Contribution à l'étude des phénomènes nucléaires de la sécrétion (cellules à venin, cellules à enzymes). *Thèse de Doctorat-ès Sciences* et *Annales des Sciences naturelles.*, 1903.

7. La cellule pancréatique après sécrétion provoquée par la sécrétine. — *C. R. Soc. Biol.*, 1903, **55**, p. 1709.

8. La cellule pancréatique dans l'intoxication par la pilocarpine. — *C. R. Soc. Biol.*, 1904, **56**, p. 245.

9. Contribution à l'étude histo-physiologique de la sécrétion pancréatique. *Mémoire* in *Arch. Internat. de Physiol.*, 1905, **8**, fasc. 1, pp. 62-94.

10. Diapédèse et sécrétion pancréatique active. — *C. R. Soc. Biol.*, 1904, **56**, p. 247.

11. La méthode des colorations vitales en histo-physiologie. *Biol. Méd.*, 1904, **1**, nº 3, pp. 89-106.

B) Recherches sur la cellule hépatique et sur l'autolyse aseptique de cette cellule.

12. La cellule hépatique au cours de l'autolyse aseptique (Dégénérescence graisseuse expérimentale). — *C. R. Soc. Biol.*, 1904, **57**, p. 357.

13. La cellule hépatique au cours de l'autolyse aseptique (Dégénérescence graisseuse expérimentale). — *C. R. Soc. Biol.*, 1905, **58**, p. 860.

14. L'autolyse aseptique du foie dans le sérum sanguin. — *C. R. Soc. Biol.*, 1906, **61**, p. 496.

15. Nouvelle contribution à l'étude histologique de l'autolyse aseptique du foie. Action favorisante des chlorures de quelques métaux bivalents. — *C. R. Soc. Biol.*, 1907, **62**, p. 487.

16. A propos de l'étude histo-physiologique de l'autolyse aseptique du foie. Action inhibitrice du citrate de sodium. — *C. R. Soc. Biol.*, 1907, **62**, p. 1175.

17. Nouvelle contribution à l'étude histo-physiologique de l'autolyse aseptique du foie. Sur la stabilité de la chromatine nucléaire dans la solution de chlorure de sodium isotonique. — *C. R. Soc. Biol.*, 1907, **63**, p. 476.

18. Sur quelques caractères histo-physiologiques de l'autolyse aseptique du foie. Période de latence. Formation brusque des corps myéliniques. — *C. R. Soc. Biol.*, 1908, **64**, p. 32.

19. Premières conclusions relatives à l'étude histo-physiologique de l'autolyse aseptique du foie. — *C. R. Soc. Biol.*, 1908, **65**, p. 352.

20. L'autolyse des organes et les ferments endo-cellulaires. *Bull. Inst. Pasteur.*, 1908, **22**, 1re partie, pp. 289-297, 2e partie, pp. 337-350.

20. Nouvelles recherches cytologiques sur l'autolyse aseptique du foie. — *C. R. Acad. Sc.*, 1909, **153**, p. 306.

22. Contribution à l'étude histo-physiologique de l'autolyse aseptique du foie. — *Premier mémoire.* — *Ann. Inst. Pasteur.*, 1909, **23**, pp. 1-28.

23. Contribution à l'étude histo-physiologique de l'autolyse aseptique du foie. — *Deuxième mémoire.* — *Ann. Inst. Pasteur.*, 1909, **23**, pp. 979-1008.

24. De l'action des métaux alcalino-terreux et du citrate de sodium sur la survie cellulaire. (A propos d'une note récente de M. Nageotte). — *C. R. Soc. Biol.*, 1911, **70**, p. 28.

25. A propos de l'existence de figures karyocinétiques multiples dans le foie en autolyse ou en cadavérisation de la souris blanche adulte. — *C. R. Soc. Biol.*, 1909, **66**, p. 564.

26. Figures karyocinétiques dans le foie d'un lapin mort tardivement à la suite d'une anesthésie chloroformique. — *C. R. Soc. Biol.*, 1909, **67**, p. 807.

27. Action du bleu de Giemsa sur des granulations hépatiques électivement colorables (supra vitam) par les solutions diluées de bleu de crésyl brillant (démonstration). — *C. R. Soc. Biol.*, 1910, **68**, p. 441.

28. Sur la mise en évidence dans la cellule hépatique du lapin : 1. De corps granuleux différents des mitochondries. 2. Des canalicules biliaires (démonstration). — *C. R. Soc. Biol.*, 1910, **68**, p. 610.

29. Sur certaines enclaves protoplasmiques de la cellule hépatique normale du lapin. — *C. R. Acad. Sc.*, 1910, **150**, p. 1145.

C) Capsules surrénales.

30. Revue critique à propos de quelques travaux récents sur l'anatomie fine des capsules surrénales, particulièrement en ce qui concerne la cellule chromaffine. — *Biol. Méd.*, 1905, **2**, n° 7, pp. 265-283.

II.

PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE.

A) Recherches sur les sécrétions gastrique et pancréatique.

31. Sur une méthode de préparation de la sécrétine (en collaboration avec K. Œchslin). — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, **74**, p. 338.

32. A propos de la sécrétine (Bayliss et Starling) et de la vasodilatine (Popielski); en collaboration avec K. Œchslin. — *C. R. Acad. Sc.*, 1913, **156**, 25 Mars.

33. Nouvelle contribution à l'étude de la Dépressine (en collaboration avec K. Œchslin). — *C. R. Soc. Biol.*, 1914, **76**, p. 79.

34. Le pancréas et les sucs pancréatiques d'après les travaux récents. Revue critique. — *Biol. Méd.*, 1904, **1**, pp. 221-251.

35. Harmonie fonctionnelle des glandes digestives. Hypothèses nouvelles et faits anciens. — *Biol. Méd.*, 1912, **9**, pp. 181-186.

B) Recherches sur les thyroïdes.

36. L'appareil thymo-thyroïdien. — *Thèse d'agrégation*, 1914, volume de 400 pages, figures. Prix Lallemand, *Acad. des Sciences.*, 1915.

37. Contribution à l'étude du sérum des animaux éthyroïdés. — *C. R. Acad. Sc.*, 1908, **147**, p. 263.

38. Nouvelle contribution à l'étude du sérum des animaux éthyroïdés. — *C. R. Acad. Sc.*,. 1908, **147**, p. 999.

39. La thyroxine. — *Paris Médical.*, 1924, 6 Déc., pp. 471-475.

C) Recherches sur les ferments, les anti-ferments, les venins, les protéases microbiennes.

40. Action amylolytique des glandes salivaires chez les Ophidiens. — *Bull. Mus. Hist. Nat.*, 1902, N° 5, pp. 38-43.

41. Action protéolytique des glandes salivaires chez les Ophidiens. — *Bull. Mus. Hist. Nat.*, N° 5, pp. 365-371.

42. Sur l'action protéolytique des venins. — *C. R. Acad. Sc.*, 1902, **135**, p. 401.

43. Action de quelques venins sur les glucosides II. Action du venin de Cobra sur l'émulsine. — *C. R. Soc. Biol.*, 1902, **54**, p. 669.

44. Sur le pouvoir antitryptique du sérum sanguin des chiens cancéreux. — *C. R. Soc. Biol.*, 1909, **66**, p. 974.

45. Action antitryptique du sérum des chiens cancéreux. Deuxième note. — *C. R. Soc. Biol.*, 1909, **67**, p. 118.

46. Sur l'action antitryptique du sérum sanguin, chez les chiens atteints de lymphosarcomes. — *Journ. Pharm. et de Chimie.*, 1909, 1er Novembre.

47. Action antitryptique du sérum sanguin, chez les lapins intoxiqués par la ricine. — *C. R. Soc. Biol.*, 1911, **70**, p. 367.

48. Antagonisme du sérum sanguin et des ferments protéolytiques. — *Bull. Inst. Pasteur.*, 1911, **9**, pp. 289-301.

49. Pouvoir antitryptique du sérum sanguin. — *C. R. Soc. Biol.*, 1918, **81**, p. 416.

50. Technique pour suivre la marche de la protéolyse dans un milieu gélatine-trypsine. — *C. R. Soc. Biol.*, 1918, **81**, p. 742.

51. Action antagoniste du sérum sanguin contre les protéases microbiennes. — *C. R. Soc. Biol.*, 1919, **82**, p. 57.

52. Antiprotéase du bacille pyocyanique. — *C. R. Soc. Biol.*, 1919, **82**, p. 263.

53. Protéase du vibrion cholérique (en collaboration avec S. Debat-Ponsan). — *C. R. Soc. Biol.*, 1919, **82**, p. 578.

54. De l'action antagoniste du sérum sanguin de quelques mammifères sur les protéases microbiennes. — *Mémoire* in *Ann. Inst. Pasteur.*, 1919, **33**, pp. 657-678.

55. Les sérums antiprotéasiques, leur spécificité. La réaction de l'antiprotéase. — *Mémoire* in *Ann. Inst. Pasteur.*, 1920, **34**, pp. 249-271.

56. Application de la réaction de l'antiprotéase à l'identification de souches de Proteus (avec A. Falque). — *C. R. Soc. Biol.*, 1922, **86**, p. 1067.

57. Action du sérum des animaux infectés par le bacille pyocyanique sur la protéase de cette bactérie (avec Marcel Lévy-Bruhl). — *C. R. Soc. Biol.*, 1919, **82**, p. 1274.

58. Sérum antiprotéasique. Antiprotéases et agglutinines (avec Marcel Lévy-Bruhl). — *C. R. Soc. Biol.*, 1920, **83**, p. 1020.

D) Recherches sur le sérum sanguin et l'anaphylaxie.

59. De l'action du sang hétérogène et de ses éléments sur le cœur isolé du cobaye. — *C. R. Soc. Biol.*, 1911, **70**, p. 68.

60. Contribution à l'étude du sérum de cheval et du sérum de bœuf sur le cœur isolé du cobaye. — *Mémoire* in *Ann. Inst. Pasteur.*, 1911, **25**, n° 8, pp. 561-579.

61. Sur l'apparente accoutumance du cœur isolé du cobaye normal pour le sérum de cheval. — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, **72**, p. 315.

62. Production et caractères du choc anaphylactique sur le cœur isolé du cobaye ; hypersensibilité au sérum de cheval. — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, **72**, p. 403.

63. Des conditions nécessaires à la démonstration du choc « anaphylactique » sur le cœur isolé d'animaux hypersensibles au sérum de cheval. — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, **72**, p. 815.

64. Les sérums toxiques et leurs antitoxines. — *Handbuch für Technik und Methodik, de Kraus et Levaditi.*, 1914.

65. Quelques faits et réflexions à propos des réserves toxiques. *Biol. Méd.*, 1913, **10**, n° 6, pp. 221-234.

66. A propos de l'action anti-anaphylactique des solutions saturées de chlorure de sodium (en collaboration avec P. Armand-Delille). — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, **72**, p. 61.

67. Pouvoir antitryptique normal du sang et choc anaphylactique (avec A. Falque). — *C. R. Soc. Biol.*, 1922, **86**, p. 102.

E) Recherches sur l'accoutumance aux poisons.

68. A propos de quelques composés minéraux et organiques de l'arsenic et sur l'accoutumance à ces poisons. — *C. R. Acad. Sc.*, 1910, **151**, p. 897.

69. Peut-on accoutumer le cobaye à la strychnine. — *C. R. Acad. Sc.*, 1911, **151**, p. 1698.

Voir aussi recherches sur les Protozoaires (Spirilloses, Trypanosomoses).

F) Recherches sur le rôle de l'épiploon.

70. Sur la localisation des particules fines injectées dans le péritoine du cobaye mâle. — *C. R. Soc. Biol.*, 1908, **65**, p. 605.

71. Le rôle de l'épiploon dans la défense de la cavité péritonéale. — *Biol. Méd.*, 1908, **5**, pp. 301-308 et pp. 345-350.

PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE.

72. Modifications des échanges respiratoires consécutives à la piqûre d'un hyménoptère (Scolie) chez les larves de cétoine dorée. *Bull. Mus. Hist. Natur.*, 1900, N° 7, pp. 383-386.

73. Altérations rénales consécutives à l'intoxication aiguë par le venin de scorpion. — *C. R. Soc. Biol.*, 1901, **53**, p. 91.

74. Altérations rénales consécutives à l'intoxication aiguë par le venin de scorpion. — *Bull. Mus. Hist. Natur.*, 1901, N° 1, pp. 19-23.

75. États apnéïques graves provoqués par la morphine chez le lapin en narcose (avec P. Nicolle). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **104**, p. 1238.

76. Précisions sur l'apnée chloralosane-morphine (avec P. Nicolle). — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **106**, N° 4, p. 265.

77. Influence de l'âge sur la résistance des souris à l'infection par Trypanosoma Congolense. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, N° 25, p. 1033.

PHARMACODYNAMIE.

I.

PHARMACODYNAMIE GÉNÉRALE.

78. Leçons sur la toxicité, in-8 raisin, 294 pages, J.-B. Baillière, Paris 1935.

A) Recherches sur les anesthésiques locaux et sur les narcotiques.

79. Sur la toxicité du chlorhydrate d'amyléine (stovaïne) (en collaboration avec F. Billon). — *C. R. Acad. Sc.*, 1904, **138**, p. 1360.

80. Sur la contractilité du protoplasma. Action du chlorhydrate d'amyléine (stovaïne). — *C. R. Acad. Sc.*, 1904, **139**, p. 162.

81. Sur la toxicité du chlorhydrate d'amyléine (stovaïne). — *C. R. Acad. Sc.*, 1904, **139**, p. 650.

82. Sur l'action hémolytique du chlorhydrate d'amyléine (stovaïne). — *C. R. Soc. Biol.*, 1905, **58**, p. 73.

83. Documents sur quelques anesthésiques locaux (en collaboration avec Y. Fujimori). — *C. R. Soc. Biol.*, 1919, **82**, p. 732.

84. Étalonnage de la toxicité et de l'activité de quelques hypnotiques de la série barbiturique. — *Bull. Acad. Médecine.*, N° 23, 15 Juin 1931, p. 973.

85. Le Sonéryl comme narcotique préparatoire aux anesthésies générales par l'éther (en collaboration avec B. Desplas et Melle G. Chevillon). — *Presse Médicale.*, N° 54, 6 Juillet 1932, p. 1062.

86. La butyl-éthyl-malonylurée (Sonéryl) comme narcotique préparatoire aux anesthésies générales par l'éther (en collaboration avec B. Desplas et Melle G. Chevillon). — *Bull. Mém. Sté. Nation. de Chirurgie.*, **58**, N° 21, 22 Juin 1932, p. 997.

87. La butyl N-éthyl-malonylurée comme narcotique préparatoire aux anesthésies générales par l'éther (en collaboration avec B. Desplas et Melle G. Chevillon). — *Presse Médicale.*, N° 65, 13 Août 1932, p. 1254.

88. Sur la détermination des constantes de toxicité et d'activité de quelques dérivés barbituriques. Principes de comparaison, résultats. — *Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, **30**, N° 2, Juin 1932, p. 364.

89. Contribution à l'étude de l'anesthésie générale par voie veineuse au moyen de l'étho-butyl-éthyl malonylurée (Ethyl-Sonéryl, 117 R. P.) (en collaboration avec B. Desplas et Melle G. Chevillon). — *Paris Médical.*, **25**, N° 43, 26 Octobre 1935, pp. 333-336.

B) Recherches sur quelques poisons sympathicomimétiques et parasympathicomimétiques (adrénalines, éphédrines, brucine, ammoniums quaternaires, pilocarpine).

90. A propos d'une communication de M. Flandin sur l'anesthésie par les barbituriques. — Discussion. — In : *Anesthésie et Analgésie.*, **2**, n° 1, Février 1936, p. 98.

91. Action du sulfate de strychnine dans la narcose expérimentale du lapin, déterminée par l'acide étho-butyl-éthyl barbiturique. — *Anesthésie et Analgésie.*, 1936, **2**, n° 2, p. 349.

92. Nouveaux documents sur l'action de la strychnine sur le réveil d'animaux narcotisés par l'étho-butyl-éthyl malonylurée. — *Bull. Acad. Méd.*, **115**, n° 18, Mai 1936, p. 675.

93. Sensibilité de l'essai physiologique de l'adrénaline. Constantes d'action (avec Mme B. Menguy). — *C. R. Soc. Biol.*, 1920, **83**, p. 1510.

94. Documents numériques sur les adrénalines droite, gauche et sur l'adrénalone (avec Mme B. Menguy). — *C. R. Soc. Biol.*, 1922, **87**, p. 1066.

95. Courbe d'action des adrénalines lévogyre et racémique de synthèse. — *C. R. Soc. Biol.*, 1923, **88**, p. 848.

96. Contribution à l'essai physiologique des adrénalines. Étude sur l'adrénaline naturelle de G. Bertrand. — *Mémoire* in *Bull. Sc. pharmacol.*, N° 6, Juin 1923, pp. 325-337.

97. Observations liminaires relatives à l'étude de l'action de l'adrénaline sur la corne utérine isolée du cobaye infantile. — *Ann. Physiol. et Physico-Ch.*, 1933, **9**, N° 4, pp. 913-922.

98. Interactions de l'adrénaline et de l'hormone post-hypophysaire sur la corne utérine isolée du cobaye infantile. — *Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1934, **16**, N° 3, p. 324.

99. Observations complémentaires relatives à l'étude de l'action de l'adrénaline sur la corne utérine isolée du cobaye infantile, en présence d'hormone post-hypophysaire. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **16**, 1934, pp. 485-498.

100. De l'action de l'éphédrine naturelle à doses liminaires sur le cœur, *in situ*, du lapin (en collaboration avec P. Nicolle). — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, p. 1387.

101. Doses liminaires d'activité vasculaire de l'éphédrine et de l'adrénaline lévogyres (en collaboration avec P. Nicolle). — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, p. 3.

102. Nouvelle contribution à l'étude de l'action cardiaque du chlorhydrate d'éphédrine naturelle sur le cœur, *in situ*, du lapin. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, p. 1936.

103. Sur l'action synergique des chlorhydrates d'adrénaline et d'éphédrine (en collaboration avec P. Nicolle). — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, p. 198.

104. Sur l'action hypertensive comparée des éphédrines droite, gauche, racémique de synthèse et de l'éphédrine naturelle (en collaboration avec P. Nicolle). — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, p. 334.

105. Documents relatifs à l'action vaso-constrictrice de quelques nor-éphédrines. — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **107**, p. 798.

106. Action cardiaque de la brucine. — *Journ. Pharm. et de Chimie.*, 1929, **9**, p. 585.

107. L'action de la brucine sur le cœur, *in situ*, du lapin (en collaboration avec P. Nicolle). — *Mémoire* in *Bull. Sc. pharmacol.*, **37**, N° 5, Mai 1930, pp. 273-290.

108. Action de la pilocarpine sur la sécrétion gastrique. — *C. R. Soc. Biol.*, 1904, **56**, p. 577.

109. Action de la pilocarpine sur la sécrétion pancréatique. — *C. R. Soc. Biol.*, 1904, **56**, p. 579.

110. Action de quelques amines, en particulier du chlorure et de l'hydrate de tétraméthylammonium, sur la sécrétion pancréatique. — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, **72**, p. 1068.

111. Nouvelle contribution à l'étude de l'action des amines quaternaires sur la sécrétion pancréatique. — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, **73**, p. 374.

112. Troisième contribution relative à l'étude de l'action des amines quaternaires sur la sécrétion pancréatique. — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, **73**, p. 456.

113. Sur la valeur de la fonction ammonium quaternaire (NR^4X) comme support de l'activité excito-sécrétoire des amines quaternaires. — *Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, 1er mémoire, **15**, Mars 1913, pp. 281-295.

114. Sur la valeur de la fonction ammonium quaternaire (NR^4X) comme support de l'activité excito-sécrétoire des amines quaternaires. — *Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, 2e mémoire, **15**, Mars 1913, pp. 312-326.

115. Sur le mécanisme de la sécrétion pancréatique provoquée par quelques amines à fonction ammonium quaternaire. — Mémoire in *Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, **26**, Juin 1928, pp. 211-224.

116. Sur le phénoxypropanediol. — *C. R. Soc. Biol.*, 1910, **69**, p. 191.

117. *Cours de Pharmacodynamie professé pendant l'année 1929-1930.* — Ce cours forme un volume de 305 pages in folio, divisé en 8 fascicules. Les quatre premiers fascicules sont consacrés à la Toxicité. Le cinquième à l'activité pharmacodynamique, le sixième et le septième, à l'étude des anesthésiques volatils et à la narcose de base. Le huitième est consacré à l'étude des hypnotiques.

II.

TOXICOLOGIE.

118. Imperméabilité méningée au mercure au cours du traitement hydrargyrique prolongé (en collaboration avec H. Leroux). Recherches de Hg dans le liquide céphalo-rachidien. — *C. R. Soc. Biol.*, 1902, **54**, p. 1483.

119. Sur la sensibilité de la méthode générale d'extraction des alcaloïdes dans l'eau. — *C. R. Acad. Sc.*, 1917, **165**, p. 360.

120. Étude de l'intoxication novarsénobenzolique chez le lapin. — *Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, 1923.

121. Symptômes de l'intoxication par les novarsénobenzènes chez le pigeon. — *Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, **28**, N° 1, 1930.

122. Action comparée du benzène et du cyclo-hexane sur les organes hématopoïétiques (en collaboration avec Marcel Lévy-Bruhl). — *C. R. Soc. Biol.*, 1920, **83**, p. 215.

123. Toxicité comparée du benzène et du cyclo-hexane et de leur action (en collaboration avec Marcel Lévy-Bruhl). — *Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1920, **2**, p. 145.

124. Nouveaux documents relatifs à la toxicité des composés amino-arsénoïques (en collaboration avec P. Nicolle). — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **96**, p. 1286.

125. Sur la valeur de l'indice D. M. pour l'essai des arsénobenzènes (en collaboration avec A. Valeur). — *Journ. de Pharm. et de Chimie.*, 1925, **1**, pp. 5-23.

126. Quelques observations sur l'indice D. M. pour l'essai des arsénobenzènes (avec A. Valeur). — *Journ. Pharm. et de Chimie.*, 1926, **3** et **4**, pp. 193-197.

127. Exposé d'une méthode de contrôle physiologique des novarsénobenzènes. — *Mouvement sanitaire.*, 1926, p. 225.

128. A propos du contrôle physiologique des novarsénobenzènes. — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **98**, p. 324.

129. Documents pour servir à la détermination chez les souris, des constantes de toxicité et d'action trypanocide du novarsénobenzol (en collaboration avec P. Nicolle). — *C. R. Soc. Biol.*, 1926, **95**, p. 614.

130. A propos des épreuves biologiques et en particulier de l'épreuve dite d'activité thérapeutique, exigées pour les composés aminoarsénoïques. — *Journ. Pharm. et de Chimie.*, 1928, **7**, pp. 49-54.

131. Étalonnage de l'activité trypanocide de quelques dérivés arylés de l'acide arsinique (avec Melle Engler). — *Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1er Juillet 1930, **12**, pp. 886-893.

132. Éléments pour servir à l'étalonnage de quelques composés arsenicaux pentavalents à pouvoir trypanocide (avec Melle Engler). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **104**, p. 66.

133. Étalonnage des composés arsenicaux pentavalents d'après une unité trypanocide choisie (avec Melle Engler). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **104**, p. 68.

134. Action physiologique de l'arsenic. Revue générale critique. — *Biol. Méd.*, 1910, **7**, pp. 1-14.

135. Sur la toxicité des dérivés arsenicaux et de l'arsenic colloïdal. — *C. R. Soc. Biol.*, 1918, **81**, p. 164.

136. Action de la cystéine sur la toxicité de l'antimoine. — *C. R. Acad. des Sc.*, **99**, 1934, N° 14, p. 646.

137. Contribution à l'étude de l'essai biologique de la Tryparsamide (avec Melle M. PRIEUR). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1935, **28**, p. 389.

138. Action de la cystéine sur la toxicité de l'antimoine pour la souris et sur les propriétés trypanocides de ce métalloïde, employé sous forme de Sb-III-thiomalate de lithium. — *Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1935, **17**, N° 6, p. 1022.

139. Aperçu sur la thérapeutique moderne et l'essai physiologique des substances thérapeutiques (Conférence faite à la Sté des Amis de l'Université). — *Biol. Méd.*, 1926, **16**, N° 4, pp. 145-177.

140. Documents pour servir à l'étude de l'activité trypanocide des composés du type novarsénobenzol. — *Jal. Pharm. Chim.*, **23**, Mai 1936, p. 513.

III.

THÉRAPEUTIQUE CHIMIQUE EXPÉRIMENTALE.

A) Recherches sur les Spirilloses expérimentales.

141. Création d'une race de Treponema pallidum résistante au mercure (en collaboration avec C. LEVADITI). — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, **72**, p. 653.

142. Les variations numériques et morphologiques des globules blancs chez les poules infectées de Spirochæta gallinarum (en collaboration avec M. LÉVY-BRUHL). — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, **74**, p. 754.

143. Le fer du sang chez la poule normale et dans l'infection par Spirochæta gallinarum. — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, **75**, p. 248.

144. Sur l'anémie observée chez la poule au cours de l'infection par Spirochæta gallinarum (en collaboration avec M. Lévy-Bruhl). — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, **75**, p. 250.

145. Recherches hématologiques sur la spirillose des poules (en collaboration avec M. Lévy-Bruhl). — *Ann. Inst. Pasteur.*, 1914, **28**, p. 517.

146. L'infection spirillaire chez les poules éthyroïdées ; pouvoir vaccinant de leur sérum (en collaboration avec M. Lévy-Bruhl). — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, **75**, p. 352.

147. L'infection spirillaire chez les poules splénectomisées (en collaboration avec M. Lévy-Bruhl). — *C. R. Soc. Biol.*, 1914, **76**, p. 298.

148. Sur la thérapeutique mercurielle de la syphilis expérimentale du lapin et de la spirillose brésilienne (en collaboration avec C. Levaditi). — *C. R. Acad. Sc.*, 1911, **153**, p. 304.

149. Nouvelles recherches sur la thérapeutique mercurielle de la syphilis expérimentale du lapin (en collaboration avec C. Levaditi). — *C. R. Acad. Sc.*, 1911, **153**, p. 1520.

150. Nouvelles recherches sur la thérapeutique mercurielle des spirilloses (spirilloses des poules et syphilis du lapin) (en collaboration avec C. Levaditi). — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, **74**, p. 18.

151. Sur la résistance des poules à l'infection par les Sp. gallinarum, après thyroïdectomie ou splénectomie. — *Ann. Inst. Pasteur.*, 1915, **29**, N° 5, pp. 213-221.

B) Recherches sur les Trypanosomoses expérimentales.

152. Sur l'importance du problème des trypanosomoses en Afrique Équatoriale. — *Annales coloniales quotidiennes*, 17 Octobre 1929, et *Cahiers de Médecine vétérinaire*, N° 8, Février 1930, p. 195.

153. La méthode de prévention chimique dans la lutte contre les trypanosomoses. — *Bull. Sc. Pharmacol.*, 1930, **2**, p. 105.

154. Détermination des doses liminaires préventives du composé 205 Bayer-309 Fourneau, dans quelques trypanosomoses expérimentales (en collaboration avec P. NICOLLE et Melle M. PRIEUR). — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **101**, p. 650.

155. Nouveaux documents relatifs à la détermination des doses liminaires curatives et préventives du composé 205 Bayer-309 Fourneau, dans le Nagana expérimental du chat (en collaboration avec P. NICOLLE et Melle M. PRIEUR). — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, pp. 661-663.

156. Nouveaux documents sur l'action préventive du 309 dans le Nagana expérimental de la souris (avec P. NICOLLE et Melle M. PRIEUR). — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, pp. 663-664.

157. Premiers résultats relatifs à l'action trypanocide du 205 Bayer-309 Fourneau (en collaboration avec Melle M. PRIEUR). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **103**, p. 478.

158. Résistance du Trypanosoma Brucei au 205 Bayer-309 Fourneau chez le lapin et avirulence pour la souris (en collaboration avec Melle PRIEUR). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **103**, p. 481.

159. Action synergique d'un sérum spécifique et du 205 Bayer-309 Fourneau injecté à dose curative fractionnée, dans le traitement du Nagana expérimental de la souris (en collaboration avec Melle M. PRIEUR). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **105**, p. 692.

160. Nouveaux documents relatifs à l'étude du mécanisme de l'action trypanocide du 205 Bayer-309 Fourneau (en collaboration avec Melle M. PRIEUR). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **105**, p. 690.

161. Recherches sur la thérapie et la prévention du Nagana expérimental de la souris et du chat, avec le 205 Bayer-309 Fourneau (en collaboration avec P. NICOLLE et Melle M. PRIEUR). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1930, **23**, No 6, p. 630.

162. Action synergique du 205 Bayer-309 Fourneau et d'un sérum spécifique dans le traitement de la trypanosomiase à Tr. Brucei expérimentale de la souris (en collaboration avec Melle M. Prieur). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1931, **24**, N° 4, p. 311.

163. Un cas d'évolution lente de Surra expérimental chez le chat (avec L. Panisset et Melle M. Prieur). — *Recueil Méd. vét. exot.*, 1931, **4**, p. 1.

164. Nouveaux documents statistiques pour servir à l'étude du mécanisme de l'action trypanocide du 205 B.-309 F. — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, p. 276.

165. Tendances actuelles de la thérapie chimique des trypanosomiases expérimentales (Communication faite aux Journées coloniales, Juillet 1931). — *Cahiers de Méd. vét.*, 1931, **2**, N° 3, p. 76.

166. Sur certaines tendances des recherches consacrées à la thérapeutique chimique des trypanosomiases expérimentales. — *Journ. Pharm. et de Chimie.*, 1931, **14**, p. 379.

167. Documents statistiques pour servir à l'étude du mécanisme des actions synergiques chimiques trypanocides, dans lesquelles intervient le 205 B.-309 F. — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **112**, p. 448.

168. État des recherches sur les synergies chimiques trypanocides. Nouveaux faits relatifs à l'étude de leur mécanisme. — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **111**, p. 437.

169. Sur l'intérêt de la thérapie synergique étiologique (trypanocide). Nouvel exemple de son application (avec A. Ancelot). — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, p. 871.

170. Quelques caractères concernant la virulence d'une souche de Trypanosoma Congolense. — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **106**, p. 711.

171. De l'action trypanocide synergique du 205 Bayer-309 Fourneau et de quelques composés organiques d'antimoine sur l'infection expérimentale à Trypanosoma Congolense de la souris et du cobaye (en collaboration avec P. Nicolle et Melle M. Prieur). — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **106**, p. 712.

172. Des actions synergiques du 205 Bayer-309 Fourneau et de quelques composés organiques d'arsenic sur l'infection expérimentale à Trypanosoma Congolense de la souris (en collaboration avec P. Nicolle et Melle M. Prieur). — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **107**, p. 1498.

173. De l'action synergique du 205 Bayer-309 Fourneau et de quelques composés organiques d'antimoine dans la trypanosomiase expérimentale à Trypanosoma Congolense de la souris (en collaboration avec P. Nicolle et Melle M. Prieur). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1932, **25**, N° 1, p. 65.

174. Étude de la virulence d'une souche de Tr. Congolense (Rhodain) pour le chat adulte (en collaboration avec Melle M. Prieur). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1932, **25**, N° 1, p. 21.

175. Essai d'exaltation de la virulence d'une souche de Tr. Congolense, pour le chat (en collaboration avec Melle M. Prieur). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1932, **25**, N° 1, p. 33.

176. Étude de l'action synergique exercée par le 205 B.-309 F. et le 5:5' arséno-2-thiolbenziminazol disodique, dans le traitement des infections expérimentales à Trypanosoma Congolense de la souris (en collaboration avec P. Nicolle et Melle M. Prieur). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1932, **25**, N° 6, p. 570.

177. Influence de la splénectomie sur l'infection expérimentale de la souris par Tr. Congolense et sur la thérapie synergique étiologique de celle-ci. — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, p. 1514.

178. Incubation clinique et pouvoir infectant du sang dans l'infection expérimentale à Tr. Congolense du cobaye (avec J. Valenza). — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 502.

179. Incubation clinique et pouvoir infectant du sang dans l'infection expérimentale à Tr. Congolense du cobaye. — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 1047.

180. Sur le pouvoir infectant après différents traitements, du sang de souris infectées par Trypanosoma Congolense (avec A. Ancelot). — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, p. 328.

181. Le pouvoir infectant du sang chez les souris infectées par Tr. Congolense et traitées par le 205 - 309 (Moranyl). — *Bull. Acad. Méd.*, séance du 22 Décembre 1936, **116**, N° 40, pp. 867-870.

182. Sur l'infection expérimentale du chat par Trypanosoma Annamense (en collaboration avec Melle M. Prieur). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1934, **26**, N° 3, p. 492.

183. Recherches sur l'action préventive du 205 Bayer-309 Fourneau, dans l'infection expérimentale du chat, par Tr. Annamense. — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1933, **26**, N° 3, p. 501.

184. Nouveaux faits relatifs à l'étude et au traitement de l'infection expérimentale du chat par Tr. Annamense. — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1934, **27**, N° 4, p. 323.

185. De l'action synergique de l'arsenic et de l'antimoine dans le traitement du Nagana expérimental de la souris. — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1935, **28**, N° 4, p. 324.

186. Maladie inapparente à Trypanosoma Annamense chez le chat. — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1934, **27**, N° 9, p. 848.

187. Caractères externes de l'infection expérimentale à Trypanosoma Annamense du cobaye et du lapin. — *Bull. de l'Assoc. des diplômés de Bactériologie de la Faculté de Pharmacie de Nancy*, 1935.

188. Suite à l'étude clinique et à celle du traitement de l'injection expérimentale du chat, du lapin et du cobaye par Tr. Annamense. — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1935, **28**, séance du 13 Novembre.

189. Préparation et étude d'une souche de Tr. Annamense rendue arséno-résistante (avec M[elle] M. PRIEUR et A. ANCELOT). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1935, **28**, séance du 13 Novembre.

190. A propos de la communication de MM. VELU et ZOTTNER sur la prévention de la dourine chez le baudet marocain. — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1934, **27**, n° 4, p. 322.

191. Bibliographie du Stovarsol, brochure de 124 pages. *Supplément à la Biol. Méd.*, Décembre 1933.

192. Les mononucléaires à corps de Kurloff dans l'infection expérimentale du cobaye par Tr. Annamense (avec H. LAGODSKY). — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **122**, n° 20, p. 539.

193. Sur quelques difficultés de l'application clinique des résultats expérimentaux relatifs au traitement des trypanosomoses et sur la thérapie synergique de ces infections. — Leçon faite au Collège de France, 8 Février 1936, publié in : *Biol. Méd.*, 1936, **26**, n° 4, p. 190.

194. Modifications du taux du fer sanguin, dans l'infection expérimentale à Tr. Annamense, chez le lapin. — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **122**, n° 21, p. 638.

195. Les protides et l'urée dans le sérum sanguin de lapins expérimentalement infectés par Tr. Annamense (avec H. LAGODSKY). — *C. R. Soc. Biol.*, **122**, n° 24, p. 1055.

196. Suite à l'étude d'une souche de Tr. Annamense rendue résistante à la Tryparsamide (avec M[elle] M. PRIEUR et A. ANCELOT). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1936, **29**, n° 7, p. 759.

197. Modifications du taux du fer sanguin, de l'azote protidique et non protidique et du cholestérol dans l'infection expérimentale à Tr. Annamense du lapin (avec H. LAGODSKY). *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1937, **30**, n° 1, pp. 59-68.

198. Chimio-résistance de Tr. Annamense à la suite d'une seule injection massive de Tryparsamide, à un chat infecté. — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1937, **30**, n° 3.

199. Sur la vitesse d'élimination, hors du courant sanguin, de l'arsenic injecté par voie veineuse, sous forme de Tryparsamide, à des lapins normaux ou infectés par Trypanosoma Annamense (avec Melle O. Fleury). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1937, **30**, n° 4.

OUVRAGES DIDACTIQUES.

200. Précis de technique histologique (Préface de M. le Professeur Laguesse). — Volume de 160 pages, Baillière édit., Paris, 1904.

201. Thyroïde, Parathyroïde et Thymus. — Ouvrage de J. B. Baillière édit., volume de 400 pages, avec nombreuses figures originales, Paris 1914. (Couronné par l'Académie des Sciences).

202. Leçons sur la toxicité. — Volume de 295 pages. J. B. Baillière édit., Paris, 1934.

TECHNIQUE.

203. Notes de technique histologique. — *Bull. Sc. Pharmacol.*, Mai 1902, Janvier 1903.

204. Stabilisation des globules rouges par les solutions très diluées de formol (en collaboration avec P. Armand-Delille). — *C. R. Soc. Biol.*, 1910, **69**, p. 40.

205. Étude de la stabilisation des globules rouges de mammifères (du mouton en particulier) par les solutions très diluées de formol (en collaboration avec P. Armand-Delille). — *Mémoire* in *Ann. Inst. Pasteur.*, 1911, N° 3, **25**, pp. 222-246.

206. L'emploi des hématies stabilisées par le formol dans la réaction de Wassermann (en collaboration avec P. Armand-Delille). — *Presse Médicale.*, N° 89, 1912, p. 901.

207. A propos des travaux récents de MM. Bernstein et Kaliski et de M. Eisenberg, sur les hématies formolées (en collaboration avec P. Armand-Delille). — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, **74**, p. 461.

208. A propos des travaux récents de MM. Bernstein et Kaliski sur les hématies formolées (en collaboration avec P. Armand-Delille). — *Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie.*, 1913, **17**, fasc. 3, pp. 361-363.

209. Réflexions à propos de la technique physiologique. — *Biol. Méd.*, 1924, **14**, pp. 201-207.

REVUES GÉNÉRALES

sur des questions de Physiologie, de Chimie biologique, de Bactériologie, de Thérapeutique.

210. G. Harvey et la circulation du sang (en collaboration avec André Launoy). — *Biol. Méd.*, 1928, **18**, N° 5, pp. 193-209.

211. Aperçu des connaissances actuelles sur la morphologie et le rôle physiologique du globulin. — *Biol. Méd.*, 1912, **9**, N° 2, pp. 45-65.

212. Le lait, aperçu de nos connaissances sur la composition chimique du lait et sur la propagation de la tuberculose par cet aliment. — *Biol. Méd.*, 1904, **1**, N° 9, pp. 353-371 et N° 10, pp. 397-425.

213. Aperçu de nos connaissances sur le liquide céphalo-rachidien et sur la rachicentèse. — *Biol. Méd.*, 1905, **2**, N° 2, pp. 45-75.

214. A propos de la genèse de nos connaissances sur quelques phénomènes fondamentaux, relatifs à l'immunité contre les microbes. — *Biol. Méd.*, 1905, **2**, N° 5, pp. 177-221.

215. La fièvre de Malte. — *Biol. Méd.*, 1912, **9**, N° 3, pp. 96-118.

216. La rougeole expérimentale. — *Biol. Méd.*, 1912, **9**, N° 10, pp. 409-418.

217. L'hémostase par la Gélatine. — *Biol. Méd.*, 1903, **1**, N° 1, pp. 5-18.

218. Aperçu historique sur l'opothérapie, quelques réflexions au sujet de cette méthode thérapeutique. — *Biol. Méd.*, 1905, **2**, N° 3, pp. 107-115.

219. Applications de l'antisepsie et de l'asepsie à la pratique chirurgicale. — *Biol. Méd.*, 1905, **2**, N° 7, pp. 282-295.

220. Coup d'œil rétrospectif sur la méthode antiseptique en chirurgie. — *Biol. Méd.*, 1912, **9**, N° 3, pp. 89-95.

CONGRÈS.

221. A propos du douzième Congrès international des physiologistes, tenu à Stockholm au mois d'Août 1926. — *Biol. Méd.*, 1926, **16**, pp. 289-303.

222. A propos du quatrième Congrès international de Médecine et de Pharmacie militaires. — *Bull. Sc. pharmacol.*, 1927, pp. 708-717.

223. A propos du premier Congrès international d'hygiène méditerranéenne. — *Biol. Méd.*, 1932, **22**, N° 10, pp. 481-488.

224. Discours au Congrès de la Société Chimique, 1933. — *Bull. Soc. ch. de Fr.*, 1933, **1**, pp. 892-895.

225. Discours d'ouverture du IVe Congrès de la Société de Chimie Biologique. — Volume du Congrès, 1933, pp. 126-131, Masson, édit., Paris.

226. Discours de clôture du IVe Congrès de la Société de Chimie Biologique. — Volume du Congrès, 1933, pp. 157-165, Masson, édit., Paris.

ESSAIS PHILOSOPHIQUES.

227. Réflexions à propos de la loi de continuité. — *Biol. Méd.*, 1924, **14**, N° 8, pp. 375-386.

228. Entretiens entre Alpha et Oméga. I. A propos de l'utile, cause efficiente de la recherche scientifique. — *Biol. Méd.*, 1925, **15**, N° 6, pp. 243-252.

229. Les entretiens entre Alpha et Oméga. II. Sur le Livre. — *Biol. Méd.*, 1926, **16**, N° 1, pp. 1-15.

NOTICES COMMÉMORATIVES.

230. L. P. Mouillard. — (A l'occasion du premier Salon d'Aéronautique de Paris). — *Biol. Méd.*, 1912, **10**, n° 9, pp. 365-375.

231. Louis Pasteur. — (A l'occasion du centième anniversaire de sa naissance). — *Biol. Méd.*, 1922, **20**, n° 8, pp. 358-366.

232. J. A. Villemin. — (A l'occasion du centenaire de sa naissance). — *Biol. Méd.*, 1927, **17**, n° 9, pp. 393-396.

NOTICES NÉCROLOGIQUES.

233. Léon Guignard. — *Biol. Méd.*, 1928, **18**, N° 10, pp. 437-441.

234. F. Billon. — *Biol. Méd.*, 1930, **20**, N° 7, pp. 225-230.

235. C. Delezenne. — *Biol. Méd.*, 1932, **22**, N° 9, pp. 409-416.

236. E. Roux. — *Bull. Soc. Chimie biol.*, 1934, **16**, p. 476.

HISTOIRE DE LA PHARMACIE.

237. Revue des travaux de Zoologie publiés par les Internes en Pharmacie des Hôpitaux de Paris, pendant les cent premières années de l'Internat en Pharmacie des Hôpitaux et Hospices de Paris in : *Volume du centenaire de l'Internat en Pharmacie.*, publié par A. Goris, 1920, pp. 751-767. Imprimerie Marétheux, Rue Cassette, Paris.

TRAVAUX D'ÉLÈVES.

André Launoy. — Histoire de la Pharmacie. Le premier Codex français. — *Bull. Sc. pharmacol.*, 1930, **37**, pp. 573-582.

— Harvey et la circulation du sang.— *Biol. Méd.*, 1928, **18**, n° 5, pp. 193-209.

André Falque. — Le pouvoir antidiastasique du sérum sanguin. — *Thèse de la Faculté de Pharmacie de Paris.*, 1922. (Couronnée par l'Académie de Médecine).

Melle Marie Prieur. — Contribution à l'étude clinique et à la thérapeutique curative et préventive de quelques trypanosomiases expérimentales, en particulier du Nagana (Tr. Brucei) expérimental du chat, par le 205 Bayer - 309 Fourneau. — *Thèse soutenue le 16 Mai 1931, devant la Faculté de Pharmacie de Paris.*

Jean Coutière. — De la détermination des constantes de toxicité et d'activité de quelques dérivés de la série barbiturique. — *Thèse soutenue le 14 Mai 1932, devant la Faculté de Pharmacie de Paris* (couronnée par l'Académie de Médecine).

Jean Valenza. — Contribution à l'étude clinique et thérapeutique d'une trypanosomose à Tr. Congolense, chez le cobaye et la souris. — *Thèse soutenue en Décembre 1934, devant la Faculté de Pharmacie de Paris.*

Henri Lagodsky. — Contribution à l'étude des réactions hémoleucocytaires de la souris et du cobaye, au cours de leur infection expérimentale (non traitée ou traitée) par Trypanosoma Annamense. — *Thèse soutenue le 18 Mars 1937, devant la Faculté de Pharmacie de Paris.*

V.

EXPOSÉ SYNTHÉTIQUE DES CONCLUSIONS QUI SE DÉGAGENT DES PRINCIPAUX TRAVAUX DONT LA BIBLIOGRAPHIE EST EXPOSÉE PRÉCÉDEMMENT.

PHYSIOLOGIE CELLULAIRE.

A) RECHERCHES SUR LES CELLULES A VENIN ET SUR LES CELLULES A FERMENTS.

Dans ce domaine, qui fut le premier où je tentais des recherches personnelles, les conclusions principales de mes travaux sont les suivantes :

1o — **Du point de vue cytologique :**

Dans les cellules à venin (cellules des glandes à venin de la Vipera Aspis), comme dans les cellules à ferment, le protoplasma, au cours de l'élaboration du principe venimeux ou enzymatique, n'entre pas seul en jeu, le noyau participe grandement, pour sa part, à la dite élaboration. L'activité du noyau se manifeste par des modifications primitives de son volume et de sa situation dans la cellule. A ces deux phénomènes, j'ai donné les noms de « turgor nucléaire » et d'« antéropulsion ». Le turgor nucléaire se constate par les variations de diamètre du noyau à l'état de repos ou en activité. L'antéropulsion, c'est la différence qui existe entre les distances de la membrane basale jusqu'au noyau, considérée dans une cellule au repos d'une part, et dans une cellule en activité, d'autre part. A côté de ces phénomènes passifs, il y a lieu de noter des phénomènes actifs qui sont caractérisés par des variations de chromaticité de la substance nucléaire, par une dissolution de la substance chromatique et par l'exosmose de celle-ci dans le protoplasma.

2° — **Du point de vue physiologique :**

La conclusion de ces recherches cytologiques, c'est que venins et enzymes sont des substances de même ordre. **Les faits d'ordre cytologique apportés par nous s'ajoutent aux arguments d'ordre physico-chimique, qui tendaient à rapprocher les toxines animales des ferments solubles, ils constituent la démonstration cytologique de l'étroite parenté entre ces substances.**

Partant de ces données morphologiques, j'essayais ultérieurement d'en éprouver la valeur, en abordant des études dans lesquelles la technique physiologique intervenait au premier chef. De ce désir sont nées les études sur le pancréas, excité par la sécrétine et par la pilocarpine. Ces études ont été poursuivies au laboratoire de physiologie de l'Institut Pasteur, (chez mon regretté Maître Ch. DELEZENNE). Elles prouvèrent la grande différence qui existe entre les processus cellulaires au cours de l'activité provoquée par l'un ou l'autre de ces excitants. Tandis que la sécrétine modifie à peine la cellule, son activité ne se montrant que par des changements nucléaires en particulier, par la turgescence de la cellule, par des phénomènes de pléthore nucléaire, par une légère diminution du volume des acini, l'étude de la cellule pancréatique, après pilocarpine, montre des lésions cellulaires graves, il n'y a pas d'antéropulsion, on note des phénomènes de pycnose, on trouve des phénomènes de diapédèse intense. **En résumé, le substrat protoplasmique qui reste intact ou à peu près dans la cellule pancréatique excitée par la sécrétine, est nettement désorganisé dans l'intoxication par la pilocarpine. L'étude physiologique montre que les sucs pancréatiques obtenus dans l'un et l'autre cas sont très différents. L'un, le suc de sécrétine, est inactif sur les albuminoïdes, sauf après addition d'entérokinase. Le suc de pilocarpine est au contraire spontanément actif sur les matières protéiques coagulées.**

L'étude cytologique de ces faits fut poursuivie par nous au point de vue strictement physiologique. Nous vîmes ainsi que la pilocarpine agit sur le pancréas de deux manières. Elle peut provoquer la sécrétion pancréatique d'une façon indirecte comme conséquence de la sécrétion gastrique qui suit l'injection de pilocarpine ou d'une façon directe, par excitation des éléments nerveux parasympathiques.

L'étude des sécrétions gastriques ou pancréatiques provoquées par la pilocarpine, ainsi que l'hypothèse que nous émettions que la sécrétine avait peut-être une fonction basique, nous ont conduit à étudier l'action des **amines quaternaires** sur le pancréas. Nous donnerons ci-après le résultat de ces recherches.

B) RECHERCHES SUR L'AUTOLYSE ASEPTIQUE DE LA CELLULE HÉPATIQUE.

Ces recherches sont également de l'ordre de la physiologie cellulaire. Les principaux faits qui se dégagent de notre étude sont les suivants :

Dans l'autolyse de la cellule hépatique, conservée aseptiquement en milieu chloruré sodique, *in vitro*, deux ordres de phénomènes interviennent pour conduire à la désintégration cellulaire :

1° — **Des phénomènes physico-chimiques** caractérisés par le passage, dans la solution chlorurée sodique, de glycose, de sels, de pigments, de substances protéiques coagulables par la chaleur. Ceci s'observe à toutes les températures ; cependant, à basse température : 10°, ils sont moins accusés qu'à 38°. Ils sont également peu marqués sur du foie chauffé à 55°, ils font à peu près complètement défaut sur le foie chauffé à 65°.

2° — **Des altérations cellulaires :** elles peuvent être précoces ou tardives. Les altérations précoces correspondent, morphologiquement, aux différentes étapes de la mise en équilibre du milieu cellulaire avec le milieu extérieur. Les altérations tardives, qui sont les seules que nous considérons comme étant véritablement l'expression de la nécrose autolytique proprement dite, apparaissent à 38°, vers la 20-24e heure d'étuve. Elles sont brusques. Elles sont cytoplasmiques et nucléaires.

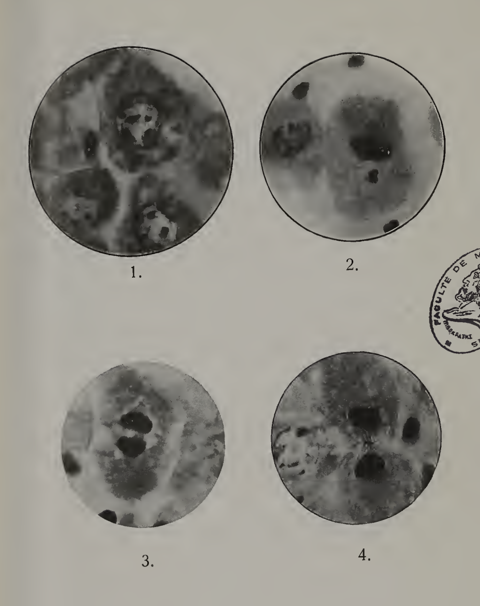
Cette étude était faite, comme nous l'avons dit, en milieu chloruré sodique isotonique au sérum sanguin. Nous avons démontré par ailleurs que dans la première étape de l'autolyse, la cellule est capable de réagir aux causes d'autolyse, quand on la place dans un milieu convenable, tel que le sérum sanguin. Nous considérions que la première période est une période de survie cellulaire et nous

émettions cette hypothèse qu'il n'était pas impossible de concevoir une prolongation indéfinie de la période latente, période de véritable survie cellulaire, pour des conditions, réalisant dans un milieu en équilibre physico-chimique absolu, avec la cellule, un état d'adynamie complet de celle-ci. Les faits ont élargi notre conception première, nous avons pu voir en effet (*C. R. Soc. Biol.*, 1909) que la cellule hépatique en autolyse, *in vitro*, était capable de réagir dynamiquement, par exemple par son enrichissement en graisse en milieu sérum sanguin, et surtout en se multipliant par voie karyocynétique. La démonstration de divisions cellulaires par karyokinèse a été faite par nous sur le foie de la souris tout d'abord, puis également dans le foie d'animaux intoxiqués par le chloroforme, poison hépatique fortement autolytique. La démonstration de divisions cellulaires par mitoses, d'ailleurs anomales et rappelant les mitoses que l'on trouve dans les éléments cancéreux, a été faite par nous avant toutes les recherches qui ont eu lieu depuis sur la culture des tissus.

Nos recherches sur l'autolyse du foie ont fait ressortir d'autre part, la résistance toute particulière présentée par la chromatine nucléaire aux actions autolytiques. Nous avons démontré également l'action activante des sels de calcium, l'action inhibitrice du citrate de sodium, l'antagonisme entre le chlorure de calcium et le citrate de sodium, l'action inhibitrice du sérum sanguin, celle du liquide intermicellaire, retiré par filtration du sérum sanguin sur sac de collodion, l'action activante des sels de strontium, de magnésium, de baryum, l'action inhibitrice des milieux privés de sels par dialyse de la cellule hépatique contre le saccharose isotonique, sur les phénomènes autolytiques. Nous avons également montré l'action activante des acides chlorhydrique, lactique, butyrique, valérianique. En conclusion, nos recherches sur l'autolyse, démontrent que :

a) **L'acte primaire de l'autolyse, post-mortem, in vitro, est une coagulation. Tous les agents, physiques ou chimiques, susceptibles de provoquer la coagulation, activent les phénomènes d'autolyse.**

b) **Les actes ultérieurs de l'autolyse, post-mortem, in vitro, ceux qui sont réellement en relation avec les lésions cellulaires graves, telles que l'achromatose des éléments nucléaires, la désintégration protoplasmique, la formation des corps myéliniques, sont des phé-**



Figures karyocinétiques du foie de Souris en autolyse aseptique (Voir note vol. **66**, p. 564, *C. R. Soc. Biol.*, 1909).

nomènes lytiques. La succession des altérations cytologiques, leurs caractères, ne peuvent être actuellement interprétés par le seul jeu de forces physico-chimiques, dont serait exclue l'intervention diastasique.

Depuis notre étude, l'autolyse est considérée comme englobant tous les phénomènes endo-cellulaires qui se passent, non seulement au cours de la mort progressive de la cellule, mais encore dans la cellule bien vivante en fonctionnement régulier.

Notre étude des ferments endo-cellulaires, parue dans le Bulletin de l'Institut Pasteur (1910), avait mis au point l'état de la question, à cette époque.

PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE.

A) RECHERCHES SUR LES SÉCRÉTIONS GASTRIQUE ET PANCRÉATIQUE.

En dehors des faits observés par nous, relatifs à l'action de la pilocarpine sur la sécrétion gastrique et sur la sécrétion pancréatique, nous avons étudié la séparation de la **sécrétine** d'avec la substance hypotensive qui accompagne la sécrétine impure, cette substance hypotensive, nous lui avons donné le nom de **dépressine.** Avec K. Œchslin, nous avons réussi à séparer la dépressine de la sécrétine. Notre méthode consiste essentiellement à précipiter la sécrétine impure en solution légèrement acidifiée par l'acide sulfurique, par une solution d'acide phosphotungstique. Le précipité recueilli est mélangé avec son poids de chaux récemment éteinte. On extrait ensuite deux ou trois fois la bouillie calcique par l'eau distillée. Le liquide obtenu est versé dans six fois son volume d'alcool absolu ; la solution alcoolique est évaporée dans le vide après filtration. Le résidu est repris par l'alcool absolu, ce qui le rend pulvérulent. Après essorage, on lave à l'alcool absolu et on sèche. Pour 50 gr. de muqueuse duodénale de chien, nous avons ainsi obtenu 0 gr. 15 d'une poudre blanche, très soluble dans l'eau qui, injectée à raison de 1 mgr. par kilog. chez le chien, déterminait la sécrétion rapide et abondante de suc pancréatique. La solution de ce produit pouvait être stérilisée sans perte de son activité. Mais ce produit

était encore dépresseur. Lorsqu'on traite sa solution par une solution aqueuse d'acide picrique, on obtient un précipité abondant qui fond vers 225° et qui est dépresseur. Par recristallisations successives nous avons obtenu deux picrates dont l'un fondait entre 292-295° et un second fondant à 256-260°. Ces picrates décomposés laissaient une substance très sécrétrice et sans action sur la pression sanguine.

Cette première méthode ne nous satisfaisant pas, nous lui en avons substitué une seconde qui consistait essentiellement à faire une macération prolongée à froid de la muqueuse intestinale de porc, dans 4 fois son poids d'alcool à 96°. Après filtration, évaporation de l'alcool dans le vide, épuisement répété du résidu acidifié par SO^4H^2, au moyen de chloroforme, puis évaporation à sec dans le vide de la couche aqueuse, légèrement alcalinisée, reprise par l'alcool absolu, évaporation à sec, nouvelle reprise par l'alcool absolu, redissolution par l'alcool et enfin précipitation de la solution alcoolique par un léger excès d'acide picrolonique, nous avons obtenu pour 250 gr. de muqueuse, 1 gr. 70 de précipité. Ce précipité purifié, nous a donné 0 gr. 126 d'une substance qui a été séparée en trois produits cristallins, dont deux d'entre eux étaient sans action sur la pression artérielle, au contraire, le troisième était très dépresseur.

Le tracé qui enregistre les résultats de la sécrétine et de la dépressine, sur la pression sanguine et la sécrétion pancréatique du Chien et qui illustre notre communication à l'*Acad. d. Sc.*, est reproduit dans le chapitre *XXIV, p. 715*, des "*Principles of general Physiology*" du Professeur Bayliss, 1931.

B) RECHERCHES SUR LES THYROÏDES.

Nos recherches personnelles sur les thyroïdes, ont été publiées dans notre thèse d'Agrégation intitulée : **l'appareil thymothyroïdien.**

Du point de vue personnel, nous avons apporté dans ce travail des faits nouveaux sur le rôle antitoxique de la thyroïde, sur l'action de l'ablation de l'appareil thyro-parathyroïdien, chez les Oiseaux. Chez ces derniers, on peut observer des phénomènes nerveux analogues à ceux consignés chez les Mammifères. Mais ceci est exceptionnel pour les adultes. D'une façon générale, les Oiseaux adultes:

poules et coqs, sont peu sensibles à l'ablation de la totalité des thyroïdes et des parathyroïdes. Cette ablation n'est habituellement suivie d'aucun trouble apparent ou seulement de petits phénomènes pathologiques fugaces. Par contre, chez les jeunes poussins, l'ablation de l'appareil thymo-parathyroïdien, si elle n'entraîne pas fatalement la mort, la provoque souvent à bref délai.

Nous avons également déterminé le crétinisme expérimental chez le lapin.

Par ailleurs, nous avons étudié la **tétanie expérimentale**, provoquée chez le singe Macaccus cynomolgus, en faisant l'ablation des parathyroïdes, chez cet animal. Nous avons montré que la symptomatologie de la tétanie observée chez le singe, correspond tout à fait à celle de l'enfant tétanique.

Nous avons également étudié l'action des extraits de thymus sur la pression générale.

Du point de vue morphologique, nous apportons également dans notre mémoire, des éléments personnels sur les relations du tissu parathyroïdien et du tissu thyroïdien, chez le chien. L'étude du sérum des chiens privés de thyroïdes, nous a également préoccupé. Nous avons montré, contrairement à certaines allégations, que ce sérum était sans action sur les troubles obtenus après parathyroïdectomie, chez le chien.

C) RECHERCHES SUR LES FERMENTS, LES ANTIFERMENTS, LES VENINS, LES PROTÉASES MICROBIENNES.

Nos premières recherches sur les **ferments** ont eu pour objet, la recherche des ferments solubles amylolytiques et protéolytiques des glandes salivaires de reptiles venimeux (Vipère, Cobra) ou non (Couleuvre), puis aussi l'étude des actions fermentaires du venin de cobra. Nous avons vu que dans les glandes salivaires des Ophidiens, il n'existe pas de ferments amylolytiques, mais nous avons démontré la présence, dans le venin de cobra, d'une caséase.

Notre préoccupation principale dans ce champ de la recherche, a été, d'une part, l'étude des protéases microbiennes, celle des antiprotéases du sérum sanguin et enfin, celle des sérums antiprotéasiques.

Pour la démonstration de l'**action antifermentaire** et particulièrement antitryptique, du sérum sanguin, nous avons commencé

par déterminer une méthode d'analyse de l'action gélatinolytique d'une trypsine préparée par nous. Nous avons montré la nécessité de standardiser le test d'épreuve et de standardiser également la solution de trypsine et nous avons défini, d'une part, l'unité de test et d'autre part, l'unité tryptique. Nous avons montré au cours de cette recherche, chose tout à fait imprévue, que la trypsine agissant sur la gélatine, détermine l'acidification du milieu. (Fait confirmé ultérieurement par Hédon père). Le mouvement de la protéolyse dans un milieu gélatine-trypsine, peut se caractériser par trois courbes qui définissent, la première, l'acidité totale acquise par le milieu ; la seconde, l'acidité libre, c'est-à-dire neutralisable directement par la soude N/10, et la troisième, l'acidité-formol. En possession de notre méthode de travail, nous avons alors recherché comment variait le graphique de la protéolyse en présence de différents sérums sanguins normaux ; ces sérums étaient : sérums d'homme, de cheval, de cobaye, de mouton, de chien, de lapin, de poule et d'anguille.

Secondairement, dans ce premier mémoire relatif au sujet en question, nous avons démontré que les sérums, tels que celui de l'anguille et de la poule, qui sont plus riches en substances lipidiques, sont aussi les plus faiblement anti-tryptiques.

Dans un second mémoire, nous avons apporté les résultats relatifs à l'action antagoniste du sérum sanguin de quelques mammifères, sur les protéases microbiennes. Les protéases microbiennes étudiées furent celles du B. pyocyaneus, du M. prodigiosus, du B. proteus et du Vibrio Choleræ. Nous avons vu que le sérum sanguin de l'homme, du cheval, du lapin et du cobaye ne possède pas, vis-à-vis des protéases bactériennes, des propriétés inhibitrices aussi caractérisées que celles qu'il manifeste, sur la trypsine du pancréas des mammifères. Nous avons montré au surplus, qu'à partir d'un certain volume de sérum (0 cc. 1 à 0 cc. 2), l'**action empêchante disparaît tout à fait pour faire place à une action favorisante.** Les résultats ne sont plus du tout les mêmes, lorsqu'on oppose aux protéases microbiennes, les sérums d'animaux qui ont été injectés avec des toxines correspondantes.

Au cours de cette troisième étude, nous avons étudié l'action de sérum de lapin injecté de toxines pyocyaniques, de toxines cho-

lériques, de toxines, ou mieux, de protéases de B. Prodigiosus ou de B. Proteus. **Nous avons démontré l'action nettement inhibitrice des sérums ainsi préparés et cette action inhibitrice est spécifique, tout au moins pour l'espèce.** Car en effet, elle s'étend à toutes les races et variétés du microbe étudié. Ainsi, dans notre exemple, l'antiprotéase du pyocyanique exerce son action sur toutes les races et variétés du pyocyanique. Cette généralité de l'action de l'antiprotéase, sépare celle-ci des agglutinines dont la spécificité est beaucoup plus étroite. Nous avons d'ailleurs montré que les agglutinines peuvent se former sans apparition simultanée d'antiprotéase. Notre réaction de l'antiprotéase a servi à l'identification de souches de bacilles fluorescents que M. Gessard a pu identifier comme antipyocyaniques, en se servant de la réaction de l'antiprotéase. De même, on a pu identifier des souches de Proteus à caractères mal définis.

D) RECHERCHES SUR LE SÉRUM SANGUIN ET L'ANAPHYLAXIE.

L'origine de ces recherches se trouve dans notre étude de l'action du sérum de bœuf et du sérum de cheval sur le cœur isolé du cobaye.

Nous avons donné dans le mémoire relatif à cette recherche (*Ann. Inst. Pasteur.*, 1911), la technique pour pratiquer l'isolement du cœur de cobaye, et nous avons montré que l'action du sérum de cheval frais, agissant sur la fibre musculaire cardiaque, est rapide, c'est une action tonique qui s'observe déjà à la dose de 1 p. 100 dans du liquide de Ringer-Locke ; l'action tonique maxima est obtenue par la dose de 5 %. Si on augmente cette dose, l'action tonique disparaît et l'action toxique apparaît. Dans l'action tonique du sérum de cheval sur le cœur isolé du cobaye, on peut habituellement distinguer deux phases. Au cours de la première, le cœur s'accélère, l'amplitude des contractions est augmentée. Pendant la seconde phase, l'amplitude des contractions redevient normale ou même inférieure à la normale, mais la fréquence reste supérieure, elle peut être même progressivement croissante. Cet état aboutit à une exagération de la tonicité normale, les systoles sont très courtes, incomplètes, le cœur n'est pas en fibrillation, mais toutefois reste en contrac-

ture. A ce stade, l'excitabilité électrique de la fibre musculaire est augmentée. L'état d'hyperactivité présenté par un cœur isolé, sous l'influence d'un sérum hétérogène, cesse lorsqu'on arrête le passage de liquide sérique. Il y a lieu de noter que presque toujours, quand on a perfusé un cœur isolé avec du liquide de Ringer additionné de sérum de cheval, puis avec du Ringer simple, le second passage de sérum de cheval, détermine des troubles moins apparents que ceux provoqués par le premier passage. Notre étude de l'action du sérum de cheval sur des cœurs normaux, nous a conduit à examiner l'action de ce même sérum sur des cœurs de cobayes ayant été sensibilisés au sérum de cheval par l'injection, quelque temps avant l'ablation du cœur, d'une dose sensibilisante de sérum.

Nous avons montré que le cœur de ces animaux est devenu hypersensible au sérum de cheval. **Ainsi, nous avons apporté l'un des premiers faits expérimentaux sur lesquels sont basées, depuis ces recherches, les théories relatives à l'anaphylaxie cellulaire.**

On sait que maintenant l'anaphylaxie n'est plus considérée seulement comme la caractérisation d'un état général, mais par celui d'une sensibilité spéciale. Nous avons par ailleurs montré avec Falque, que dans le choc anaphylactique, l'action antitryptique du sérum sanguin ne varie pas.

E) RECHERCHES SUR L'ACCOUTUMANCE AUX POISONS.

Nous avons montré que des animaux chroniquement intoxiqués par des composés **arsenicaux** organiques, n'acquéraient pas de résistance particulière à l'arsenic minéral. D'autre part, nous avons montré que les injections répétées de petites doses de **strychnine** au cobaye, pouvaient renforcer le pouvoir de résistance normale de ces animaux, jusqu'à leur faire supporter de 1 à 1 dose ½ mortelle.

Continuant nos recherches d'accoutumance sur les êtres unicellulaires, nous avons vu avec Levaditi, que l'on pouvait accoutumer l'agent de la syphilis, **Treponema pallidum, au mercure.** Nous avons donc créé une race mercuro-résistante de ce parasite.

Récemment, nous avons créé une race de **Trypanosoma Annamense résistante à la Tryparsamide,** qui est un arsenic pentavalent. Nous avons vu d'autre part, que le virus rendu résistant à la Trypar-

samide est résistant aussi au Trypoxyl, à l'Orsanine, arsenicaux pentavalents et à un composé d'arsenic trivalent, le méta-amino-para-oxyphényl-arsino-di-thiomalate de sodium, ainsi qu'à d'autres composés arsenicaux. Nous avons vu aussi que notre race arséno-résistante est également très résistante à la Gonacrine (dérivé de l'acridine) et aussi nettement résistante à un composé d'antimoine (Sb-thiomalate de lithium). L'arséno-résistance est donc une **chimio-résistance.**

Quand on passe à la Souris, Tr. Annamense rendu arséno-résistant chez le Cobaye, on observe que le passage d'une espèce à l'autre ne modifie pas la résistance, en particulier, elle ne la diminue pas. Si on passe de Souris à Souris un virus arséno-résistant, on peut faire de très nombreux passages sans que la résistance diminue, aussi bien pour les composés pentavalents étudiés que pour le composé trivalent. De notre point de vue, les résistances acquises constituent un exemple de mutation. Une partie de ces recherches confirme les travaux établis sur T. Rhodesiense, par M. W. Yorke (de Liverpool) et son École. Ils en diffèrent par ce fait que notre race chimio-résistante, a diminué de sensibilité pour l'urée naphtalénique (205-309); tandis que le Tr. Rhodesiense arséno-résistant de Yorke, a conservé toute sa sensibilité pour ce corps. Enfin, sur le même sujet, nous avons récemment montré qu'une seule injection massive de Tryparsamide à un chat infecté par Tr. Annamense, blanchit bien celui-ci, mais n'empêche pas la rechute. Le virus de rechute est chimio-résistant d'emblée.

F) RECHERCHES SUR L'ÉPIPLOON.

Ces recherches ont eu pour point de départ les faits connus sur la collection au niveau de l'épiploon, des particules fines (émulsion de poudres insolubles) ou des suspensions microbiennes, injectées dans la cavité péritonéale des animaux supérieurs. Nous avons montré dans ces recherches que le balayage des particules contenues dans 5 cc. d'émulsion de carmin à 1 %, injectées dans le péritoine du cobaye, est en majeure partie réalisé 5 minutes après l'injection. Il est presque toujours complet au bout de 15 minutes. Il n'est pas empêché par l'anesthésie générale au chloral, à l'uréthane ou à l'éther.

Les collections des corpuscules de carmin, fixés au niveau de l'épiploon, sont formées de leucocytes, de fibrine et de particules étrangères. La constitution de ces conglomérats, nous a permis d'en rattacher l'origine à une coagulation de la lymphe péritonéale. Nous avons montré qu'il suffit d'injecter dans le péritoine de l'eau physiologique à 37°, pour engendrer la formation d'amas fibrino-leucocytaires. Les conglomérats épiploïques se trouvent localisés au niveau des épiploons gastro-splénique et gastro-hépatique ; on en trouve aussi au niveau du ligament suspenseur du foie, ceci pour la région sus-épiploïque. Dans la région sous-épiploïque, les amas se trouvent réunis sur les deux faces de l'épiploon. Chez le cobaye, on note une localisation intéressante des conglomérats. **Ceux-ci, quelquefois très volumineux, se localisent dans la séreuse qui revêt le muscle testiculaire. On observe la même chose chez le lapin et la souris mâles.** La découverte de cette localisation est intéressante parce qu'elle permet d'expliquer les premiers stades réactionnels, observés au niveau de la vaginale à la suite de l'injection, dans le péritoine des cobayes mâles, de divers microbes d'infections chroniques. **Les amas de carmin présentent les mêmes caractères topographiques et morphologiques que les amas bactérifères qui constituent l'origine des granulomes bien connus de la morve, de l'infection à bacille de Preisz-Nocard, de la pseudo-tuberculose et de la tuberculose elle-même.**

Dans certains cas, le développement de ces lésions contraste avec l'absence de toute altération du péritoine proprement dit, évidemment mieux armé pour sa défense, que ne l'est la cavité vaginale.

PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE.

Dans cette voie, nos premières recherches ont eu pour but de savoir si chez les larves de Cétoines dorées, paralysées par la piqûre d'un Hyménoptère, la Scolie, le coefficient respiratoire différait de celui des larves normales. Nous avons donc étudié, pour résoudre ce problème, quelle est la quantité d'acide carbonique de combustion totale éliminé :

1° — Par des larves saines et nourries ;

2° — Par des larves saines à différents états d'inanition ;

3° — Par des larves paralysées à jeun.

De nos expériences, il ressort qu'à l'inoculation de venin de Scolies, correspond, chez les larves de Cétoines, un ralentissement manifeste des combustions vitales, indépendant de celui provoqué par l'inanition. Si on établit le rapport exprimant le CO^2 éliminé par une larve saine et une larve paralysée à la période d'inanition, on a :

$$\frac{CO^2}{CO^2} \frac{\text{(Inanition + Paralysie)}}{\text{(Inanition)}} = \frac{4}{7}.$$

Le matériel qui nous a servi à ces études avait été rapporté par nous de Sérignan (Vaucluse), où nous avions reçu de l'illustre entomologiste J. H. Fabre, la plus précieuse collaboration. C'est également avec des scorpions apportés de Sérignan, que nous avons fait nos recherches sur l'envenimation de rats, de souris, de grenouilles et de moineaux, par le venin de Buthus occitanus. Nous avons pu voir que les lésions rénales après intoxication aiguë par le venin de Scorpion, et quelle que soit l'espèce animale, se caractérisent par de la glomérulite grave et des hémorragies, de la vacuolisation du réticulum cytoplasmique, de la chromatolyse, de la cariolyse, de la turgescence cellulaire. **Ces constatations apportaient une preuve nouvelle de la rapidité avec laquelle les éléments histologiques peuvent se modifier, sous l'influence d'un poison capable d'occasionner, à doses infinitésimales, une mort foudroyante.**

Sous la même rubrique, nous ferons rentrer nos recherches récentes sur les **états apnéiques graves provoqués par la morphine,** chez le Lapin en narcose. Le Lapin est un animal qui supporte sans mourir des doses considérables de morphine, jusqu'à 0,30 par kilog., comme nous l'avons vu. Toutefois, une dose beaucoup plus faible de cet alcaloïde, ralentit la respiration et peut en diminuer de moitié la valeur. On observe également, même avec 0 gr. 01 de chlorhydrate de morphine par kilogr., des troubles respiratoires, tels que la respiration selon le rythme de Cheyne-Stokes. Nous avons vu, (avec P. Nicolle), que l'on peut au contraire obtenir la mort par asphyxie, chez des lapins **chloralosanés, gardénalisés, uréthanisés,** avec 0 gr. 01 de morphine par kilogr. Cette première observation a été complétée par d'autres recherches qui nous ont montré qu'il y avait un rapport, entre la dose mortelle de morphine et la dose de chloralosane employée pour l'anesthésie. Nous avons égale-

ment observé que dans certains cas, l'excitation électrique de la région réflexogène du sinus carotidien, permettait de briser l'apnée pré-mortelle provoquée par la morphine, chez un lapin chloralosané. Nos résultats sur la protection bulbaire chez les lapins chloralosanés et morphinés, sont encore inédits.

Le pouvoir infectant du sang comme signe précoce d'une infection expérimentale par trypanosomes pathogènes.

Sous le titre de ce chapitre, rentrent mes études sur la virulence, pour différents animaux de laboratoire : Chat, Chien, Lapin, Cobaye, Souris, des trypanosomes que j'ai particulièrement étudiés, soit : T. Brucei, T. Congolense, T. Annamense. Je n'insiste pas sur ces faits que ne se prêtent pas à schématisation. Pourtant, je rappelle que ces études, celles sur Tr. Annamense en particulier, ont montré combien peuvent être différents les symptômes provoqués par un même virus chez différentes espèces, ce qui doit toujours être présent à l'esprit des expérimentateurs.

J'insiste sur la localisation précoce de Tr. Annamense au niveau des organes génitaux, chez le lapin. Cette localisation se fait quelle que soit la méthode d'inoculation ; intraveineuse, sous-cutanée ou intra-péritonéale. Chez le lapin mâle, on peut trouver en abondance Tr. Annamense dans le liquide de la vaginale, alors qu'il n'a pas encore été rencontré dans le sang circulant. Les lésions génitales sont graves : orchite, épididymite, phimosis (chez le mâle), œdème de la vulve, (chez la femelle). Chez le cobaye, la localisation est particulièrement ganglionnaire, les organes génitaux ne sont pas touchés. Chez le chat, les lésions caractéristiques sont des lésions oculaires : kératite, conjonctivite suppurée, quelquefois kératite perforante.

Je rappelle également, que nos travaux ont montré la rapidité avec laquelle se fait l'invasion sanguine, invasion qui peut passer inaperçue, si l'on se contente de l'examen microscopique du sang. L'invasion précoce du sang n'est révélée que par le passage du sang d'un animal infecté à un animal neuf. L'« incubation », c'est-à-dire :

« le temps qui s'écoule entre le moment où l'animal est infecté et celui où l'on trouve dans son sang, par examen microscopique, des parasites », ne révèle que l'**explosion** de l'infection et non pas **son début.** Ce dernier, en dehors du passage du sang à un animal neuf, peut encore être deviné par les phénomènes d'hyperthermie, mais ce caractère est insuffisant à lui seul. L'infection précoce du sang — infection invisible, je le répète, à l'examen microscopique — n'est pas fonction d'une intensité exceptionnelle de l'infection primitive, elle peut être observée avec des infections inférieures à 70.000 germes, injectés dans le péritoine. Exceptionnellement, elle fut observée par nous avec 11.750 germes. Avec cette quantité de germes injectés dans le péritoine d'un cobaye, on obtenait l'infection d'un cobaye neuf (cobaye récepteur) par l'injection à ce dernier, de 5 cent. cubes de sang prélevé par ponction cardiaque, 29 heures après l'infection du cobaye « donneur ». Or, chez ce cobaye « donneur », l'infection ne se révélait elle-même par l'examen microscopique, que cinq à sept jours après l'inoculation.

Partant de ces données, nous avons opposé au terme d'« incubation », employé dans le sens indiqué ci-dessus, celui d'« **incubation clinique** », pour bien marquer qu'il s'agit, dans ce cas, du temps qui s'écoule entre l'infection et la maladie déclarée, révélée par les symptômes extérieurs ou l'examen microscopique du sang. Par contre, pour caractériser le moment où le sang devient infectant, alors que l'animal ne présente ni hyperthermie, ni parasites dans son sang, ni aucun symptôme morbide, nous avons employé la périphrase d'« **incubation bactériologique** ». Dans ce cas, nous définissons cette dernière comme étant caractérisée par : **le temps qui s'écoule entre le moment où l'infection est réalisée (par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale)** et **celui où le sang devient infectant.** M. Van den Branden, qui a confirmé nos résultats, n'admet pas toutefois notre distinction entre « incubation clinique » et « incubation bactériologique ». Nous croyons qu'à des faits nouveaux, il faut des appellations nouvelles et nous maintenons, notre manière de voir, c'est-à-dire qu'il y a lieu de préciser le terme d'incubation dont la portée nous paraît mal définie, au moins dans son habituel usage.

PHARMACODYNAMIE.

ANESTHÉSIQUES LOCAUX.

Nos premières recherches pharmacodynamiques ont eu pour objet l'étude de la Stovaïne. Elles furent faites au début (1903) en collaboration avec F. Billon, au moins en ce qui concerne les études de toxicité. Nous avons donc étudié les symptômes de l'intoxication par la Stovaïne. Plus tard, nous avons observé que l'action de cette substance pouvait abolir les mouvements réputés automatiques, des cils vibratiles du pharynx de la grenouille.

L'abolition de ce mouvement par la Stovaïne était réversible, lorsqu'on lave la muqueuse avec de l'eau physiologique. Nous avons également étudié l'activité hémolytique de ce composé. Nous n'insisterons pas sur l'intérêt de ces recherches à la suite desquelles la Stovaïne, comme anesthésique local, s'est introduite dans la thérapeutique chirurgicale.

Beaucoup plus tard (1919), avec Y. Fujimori, nous avons étudié l'action anesthésique d'un certain nombre d'autres dérivés benzoylés d'amino-alcools, répondant aux formules générales suivantes :

$$1.\quad (CH^3)^2\,N-CH^2-C-\underset{\displaystyle CH^3}{\underset{|}{\overset{\displaystyle R}{\overset{|}{CH}}}}$$

$$2.\quad (CH^3)^2\,N-CH^2-CHOH-R.$$

Nous avons montré que les corps de la première série, sauf
le dérivé benzoylé du 1-diméthylamino 2-méthylpropanol
et le — — du 1-diméthylamino 2-benzylpropanol,
ont une action sensiblement égale à celle des corps de la série numéro 2. Les dérivés des amino-alcools, à fonction alcool tertiaire, sont doués d'un pouvoir anesthésique supérieur à celui des dérivés de la série à fonction alcool secondaire. Dans la première série, le maximum de l'action anesthésique est dévolu aux dérivés en C^5. Les dérivés en C^5 (alcool amylique), sont à la fois les plus toxiques et les plus actifs. Ce fait se rattache à l'observation presque générale qui montre que, dans presque toutes les séries thérapeutiques, les dérivés en C^5 (alcool amylique, acide valérianique, stovaïne, amylène), sont plus actifs que les autres.

RECHERCHES SUR LES BARBITURIQUES.

C'est en 1920 que j'ai commencé à travailler la question des composés barbituriques. Ces premières recherches effectuées sur la phényléthylmalonylurée (Gardénal) ont été publiées dans la thèse de Gaston Bergès, soutenue à la Faculté de Médecine en 1921. C'est ce beau travail, dont la partie clinique avait été exécutée dans le service du Docteur Maillard à Bicêtre, qui introduisit en France, définitivement, la phényl-éthyl-malonylurée (Gardénal) dans le traitement de l'épilepsie. Depuis cette époque, mes recherches sur les barbituriques n'ont été que fragmentaires et n'ont donné lieu à aucune publication. J'ai repris la question en 1930, et j'ai étudié cette fois dix barbituriques. J'ai déterminé pour le véronal (diéthyl-malonylurée), le dial (diallyl-malonylurée), l'ipral (éthyl-isopropyl-malonylurée), le sonéryl (butyl-éthyl-malonylurée), l'amytal (éthyl-iso-amyl-malonylurée), le nembutal (métho-1-butyl-éthyl-malonyl-urée), l'éthyl-sonéryl (étho-2-butyl-éthyl-malonylurée), le gardénal (phényl-éthyl-malonylurée), le rutonal (phényl-méthyl-malonylurée), le phanodorme (éthyl-tétrahydro-phényl-malonylurée), la toxicité, l'activité narcotique et l'activité anesthésique. J'ai indiqué la technique de classification de ces substances en dissociant les phénomènes que leur injection intraveineuse provoque, en quatre phases : A, B, C, D. J'ai donné une méthode pour les comparer d'une façon plus objective, en calculant pour chacune d'elles et pour des volumes de solutions équimoléculaires normales, la quantité d'unités toxiques et d'unités narcotiques contenues dans un volume de cinq centicubes 43 de solution moléculaire normale. Ce volume représente, pour la solution normale de véronal, un gramme de cette substance. Les corps étudiés étaient donc comparés au véronal pris comme standard. Enfin, j'ai également étudié l'action de ces corps sur la respiration et j'ai déterminé pour un certain nombre d'entre eux, leur coefficient d'activité d'ordre narcotique, du point de vue chirurgical. Ces dernières recherches m'ont conduit à proposer le Sonéryl comme narcotique de base. Des recherches sur l'Homme, faites avec le Dr. B. Desplas, chirurgien des hôpitaux, et Melle le Dr. G. Chevillon, ont conduit à l'emploi du Sonéryl comme narcotique de base. Le narcotique fut d'abord pris par la voie buccale, puis ultérieurement, par la voie veineuse. Ces recherches ont été faites

en 1931, 1932 et 1933. En 1934, la question s'est posée de se servir des barbituriques non plus comme narcotiques de base mais comme anesthésiques généraux. Dans ces conditions, nous rappelant nos recherches sur l'étho-butyl-éthyl-malonylurée, nous avons repris au laboratoire les expériences d'anesthésie générale avec cette substance et nous avons vu que les animaux de laboratoire pouvaient être opérés sous étho-butyl-éthyl-malonylurée sans l'aide d'anesthésique volatil. Transportées à la clinique par le Dr. B. Desplas et Melle G. Chevillon, ces recherches ont abouti, après de patients et prudents tâtonnements, au mémoire du *Paris Médical* 1935, dans lequel **nous demandons l'expérimentation** avec cette substance pour l'anesthésie générale par voie veineuse.

Celle-ci a été faite et s'est montrée nettement favorable. Nous renvoyons pour cette question clinique aux recherches de Desplas et à la thèse de G. Mostini (1937). L'étho-butyl-éthyl malonylurée s'est montré au surplus d'un très grand intérêt dans l'anesthésie des grands animaux domestiques (cheval) comme l'ont vu Carnus et Marcenac, à Saumur.

La question des barbituriques s'est récemment compliquée de l'étude des antagonistes contre ces substances. Cette question de l'antagonisme a été surtout étudiée par les cliniciens, à la recherche d'une substance, susceptible de s'opposer aux intoxications graves par les barbituriques. Notre point de vue était tout différent, puisqu'il s'agissait pour nous de connaître s'il y avait vraiment un intérêt à intervenir par un médicament chimique, chez des individus ayant reçu des doses chirurgicales de barbituriques et dont le sommeil se prolongeait. Donc, dans ces cas spéciaux, même quand on pouvait soupçonner du surdosage, les doses injectées n'étaient pas des doses toxiques à proprement parler.

Étudiant cette question sur le lapin ayant reçu des doses variables d'acide étho-butyl-éthyl-barbiturique, nous avions vu tout d'abord que chez cet animal, la durée de la narcose barbiturique n'avait jamais été raccourcie dans nos expériences, par l'injection de sulfate de strychnine, même employé à fortes doses, convulsivantes. L'influence de cet alcaloïde sur l'état de narcolepsie, paraît au contraire, dans certains exemples, s'être parfois exercée en sens inverse du but à atteindre.

Dans un second mémoire, nous avons confirmé nos observations antérieures sur l'inutilité habituelle, pour provoquer le réveil, de l'injection de sulfate de strychnine au lapin placé en narcose barbiturique, sans surdosage. Cependant, s'il n'y a pas provocation de réveil au sens propre du mot, on peut observer après strychnine, une plus rapide récupération fonctionnelle des membres. Aussi, ajoutons-nous dans cette note, que dans la mesure où l'affinité de l'alcaloïde pour la moelle rachidienne favorise la récupération fonctionnelle, nos résultats s'opposent, comme nos expériences précédentes, à l'emploi de doses de sulfate de strychnine, supérieures à 20 centièmes de milligramme par kilogramme, injectées en une fois et par voie veineuse. Dans nos conditions expérimentales, l'action stimulante de la strychnine sur la réflectivité médullaire et le retour des mouvements spontanés du train postérieur, était déjà favorisée par une dose de 10 centièmes de milligramme par kilogramme, à l'exclusion de tout phénomène convulsif. La dose de 5 centièmes de milligramme s'est montrée inefficace.

RECHERCHES SUR LES POISONS DES SYSTÈMES SYMPATHIQUE ET PARASYMPATHIQUE.

Les recherches suivantes ont trait à l'étude de poisons dont l'injection dans la circulation générale provoque l'apparition de phénomènes analogues à ceux qui résultent de l'excitation des systèmes sympathique ou parasympathique. Les sympathicomimétiques étudiés par nous sont des adrénalines, les éphédrines, les noréphédrines. Les poisons parasympathicomimétiques que nous avons étudiés sont : la brucine, la pilocarpine, ainsi que de nombreuses amines tertiaires et quaternaires.

1° — Adrénalines.

Nous avons étudié et comparé l'action hypertensive de l'adrénaline naturelle, préparée par Gabriel Bertrand, à l'action hypertensive d'adrénalines synthétiques droite, gauche et racémique, ainsi que celle de l'adrénalone. **Nous avons montré que l'adrénaline gauche,** était la plus puissante des trois isomères. Nous avons fixé la toxicité

de ces corps ainsi que leur pouvoir vaso-constricteur. Nous avons donné une méthode de standardisation physiologique des adrénalines et nous avons construit la courbe de l'action hypertensive, lorsque l'on fait varier la dose injectée par voie veineuse, suivant une progression arithmétique. Nous avons montré que l'augmentation de l'hypertension ne s'établissait pas comme une fonction linéaire, mais que la courbe obtenue montre que l'action hypertensive croît de telle façon que la courbe représentant l'accroissement des hypertensions, en fonction des doses, est une exponentielle.

On sait que nos recherches ont contribué à faire rejeter du Codex l'adrénaline de synthèse racémique, dont l'activité est nettement inférieure à celle de l'adrénaline gauche.

2° — **Adrénaline et extrait post-hypophysaire.**

D'autre part, nous avons étudié l'action exercée par l'adrénaline sur la corne utérine des cobayes vierges, en présence d'hormone post-hypophysaire. Nous avons vu que l'action de l'adrénaline s'exerce très généralement dans le sens dépresseur, c'est-à-dire apparemment sympathicomimétique. La dépression est suivie de motricité. Cette action générale répond au schéma suivant : période de début inhibitrice ; période d'état, spasmolytique, régulatrice, motrice. On observe des variations suivant que l'adrénaline agit avant l'hormone post-hypophysaire ou bien après elle. Dans la période de début, lorsque l'adrénaline agit avant l'hormone post-hypophysaire, l'inhibition se traduit par un allongement de la période latente qui précède après addition d'hormone au bain, la réaction motrice due à celle-ci.

Lorsque l'adrénaline agit après l'hormone post-hypophysaire, l'inhibition est marquée par l'arrêt de la contraction tonique et l'allongement brutal et profond de l'organe.

Dans la période d'état, si l'adrénaline agit avant l'hormone post-hypophysaire, au lieu de la réponse tonique, spasmodique, qui suit l'addition de l'hormone au bain, on observe une action tonicoclonique. Si l'adrénaline agit après l'hormone post-hypophysaire, la phase d'état est caractérisée par des contractions cloniques, plus ou moins fréquentes et plus ou moins amples. Fréquence et amplitude paraissant être en rapport direct avec les masses d'adrénaline et d'hormone post-hypophysaire en jeu.

3º — **Ephédrines.**

Nos premières recherches sur les éphédrines ont été poursuivies avec de l'éphédrine naturelle, d'extraction de l'Ephédra. Nous avons montré que sur des lapins curarisés, gardénalisés ou uréthanisés, l'action **sur le cœur** de l'éphédrine naturelle, injectée à doses liminaires, se produit en deux phases. Dans la première phase, courte, aucune action positive, mais au contraire une diminution du nombre et de l'amplitude des contractions. Sur cette action chronotrope et inotrope négative, l'atropine est sans action. Cette première phase est suivie d'une action chronotrope et inotrope positive qui, apparaissant tardivement, se prolonge. Cette phase d'accélération apparaît entre la deuxième et la quatrième minute après l'injection. La seconde phase fait défaut à partir de cinq milligr. par kilog., et l'action de l'éphédrine est alors une action dépressive cardiaque. Ces recherches étaient faites sur le cœur *in situ* du lapin, selon la méthode que nous avons inaugurée. A ces premiers résultats, nous ajoutons que lorsqu'on examine le rapport qui existe entre l'action vasculaire et les phénomènes cardiaques caractéristiques des doses liminaires, on observe que la phase dépressive est de trop faible intensité pour modifier le phénomène vasculaire, la phase tonique exerçant son action dans le même sens que celui-ci. Au contraire, avec de fortes doses, la phase de dépression accentuée dans son intensité et sa durée, retentit au début sur le phénomène vasculaire pour l'inverser. Toutefois, si la dose injectée est insuffisante, l'hypertension d'origine vasculaire finit par se manifester encore que le cœur reste déficient.

La comparaison de l'action hypertensive comparée des éphédrines droite, gauche, racémique de synthèse et de l'éphédrine naturelle, nous a permis de montrer, ainsi que nous l'avions fait quelques années auparavant pour l'adrénaline, que la forme gauche est la plus active.

Nous avons montré que :

a — L'éphédrine naturelle lévogyre et l'éphédrine lévogyre de synthèse, sont identiques au point de vue de leur action hypertensive.

b — Pour une même dose, les éphédrines lévogyres : naturelle et de synthèse, déterminent une hypertension double de celle qui est obtenue avec l'éphédrine racémique de synthèse.

c — L'éphédrine droite est très peu active. Nous signalons que l'introduction de ce corps dans la circulation est presque toujours suivie d'une hypotension notable, passagère pour des très faibles doses, durable pour des doses supérieures à 5 mgr. par kg. de lapin.

Enfin, nous avons comparé les doses liminaires d'activité vasculaire de l'éphédrine gauche et de l'adrénaline gauche, et nous avons conclu de nos recherches, que l'on peut rapporter, d'après l'intensité de leur action vasculaire, une partie d'adrénaline-base à 1000 parties de chlorhydrate d'éphédrine gauche.

Dans le même ordre d'idées, nous avons montré que lorsqu'on injecte des traces impondérables d'adrénaline, par exemple cinq millièmes de milligramme d'adrénaline avec un milligramme d'éphédrine gauche, l'action combinée de ces deux substances est synergique, c'est-à-dire que la réaction vasculaire est doublée. **L'énergie potentielle, de l'éphédrine, en présence de traces impondérables d'adrénaline est utilisée au maximum.** Toutefois, cette synergie est seulement bien apparente, au moins chez le Lapin, avec les doses liminaires des alcaloïdes étudiés. Si l'on dépasse les doses liminaires, l'action synergique peut être encore apparente, mais elle s'exerce principalement sur la durée de l'action, l'intensité pouvant être au contraire diminuée.

4° — **Nor-éphédrines.**

Nos recherches sur les nor-éphédrines :

$$C^6H^5.CHOH.CHCH^3\ NH^2$$

nous permettent de dire que, chez le lapin, l'action pressive des nor-éphédrines racémiques droite et gauche, se classe de la façon suivante, par ordre d'activité croissante :

nor-éphédrine droite $<$ nor-éphédrine racémique $<$ nor-éphédrine gauche.

Comparées aux éphédrines correspondantes, les nor-éphédrines et les éphédrines se classent, dans nos expériences (poursuivies avec P. Nicolle), de la façon suivante :

Par ordre d'activité croissante : éphédrine droite, nor-éphédrine droite, éphédrine racémique, éphédrine gauche, nor-éphédrine racémique, nor-éphédrine gauche. **De nos expériences, il résulte que la nor-éphédrine racémique se montre toujours plus active que l'éphédrine racémique. En ce qui concerne la nor-éphédrine gauche, l'activité vasculaire de celle-ci est égale à trois fois celle de l'éphédrine gauche.**

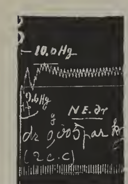
L'action pressive des nor-éphédrines est également obtenue, lorsque celles-ci sont injectées par voie intestinale ou par le rectum, dans ce cas, l'action est d'ailleurs très inférieure à celle obtenue par voie veineuse et l'hypertension peut être précédée d'une hypotension. L'action de la nor-éphédrine sur le cœur, à partir de 2 mgr. par kilog., se traduit par une action chronotrope négative qui peut être abolie par une trace d'atropine. Dans nos expériences sur le Lapin, nous avons fixé qu'une dose de sulfate neutre d'atropine égale au quarantième de la dose de nor-éphédrine gauche, prévient l'action dépressive cardiaque qui se manifeste au début de la réaction cardio-vasculaire, qui suit l'injection de cette substance. Nous avons vu de plus, que l'action vaso-constrictrice de la nor-éphédrine gauche n'est pas abolie par la cocaïne, et d'autre part, qu'elle est seulement très légèrement diminuée par l'ergotamine ; ces résultats montrent bien que l'on a affaire, avec les nor-éphédrines, à des poisons qui ne sont pas des sympathicomimétiques vrais.

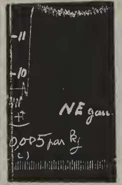
5° — **Brucine.**

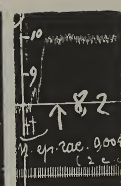
Nous avons étudié l'action cardiaque de la brucine.

Alors que la strychnine a été l'objet de travaux considérables, l'étude de la brucine a été un peu délaissée. Nous avons considéré cet alcaloïde, uniquement au point de vue de son action cardiaque. Nous avons déterminé la dose mortelle de brucine pour le Lapin, par injection par voie veineuse. La mort par asphyxie est obtenue dans ces conditions avec 1 mgr. de brucine-base, par kilog.

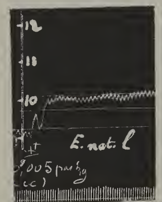
L'étude cardiaque chez des animaux curarisés, maintenus en respiration artificielle, varie selon les doses.

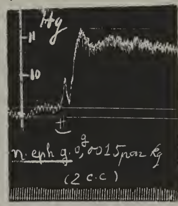




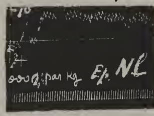


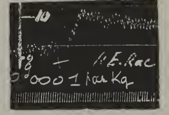
Tracés 1 – Exp: 25 avril 1930





Tracés 2 – Exp. 24 avril 1930





Tracés 3 – Exp. 24 février 1930

NE. dr = *Nor-Ephédrine droite.*
NE. ga = » » *gauche.*
NE. Rac. = » » *racémique.*
E. nat. l. = *Ephédrine naturelle gauche.*

A partir de 0 gr. 00001, l'action cardiaque est une légère inotropie positive. Quand on augmente les doses, les phénomènes d'inotropie positive, c'est-à-dire l'augmentation d'amplitude des contractions, s'atténuent pour aboutir, à partir de 0 gr. 00005 ‰, à une inotropie négative, suivie elle-même de chronotropie négative.

L'action chronotrope négative, c'est-à-dire le ralentissement des pulsations, est empêchée par le sulfate neutre d'atropine, au moins jusqu'à des doses de 1 centigr. par kilog. A partir de cette dose, de brucine (10 fois supérieure à la dose mortelle chez des animaux non en respiration artificielle), l'action du sulfate neutre d'atropine est sans résultat. Les actions cardio-inhibitrices déterminées par la brucine ne se produisent plus, chez des animaux dont on a sectionné les cordons du parasympathique cervical. Il semble que l'action inhibitrice cardiaque de la brucine soit d'origine centrale. Elle résulte de l'excitation par l'alcaloïde, du centre du vague. Nous avons vu d'autre part, que l'action répétée de petites doses de brucine, détermine la paralysie du vague. Mais la paralysie de l'appareil conducteur vagal, ne coexiste pas avec celle de tout l'appareil cardio-inhibiteur cardiaque; c'est ainsi que chez des animaux, dont les cordons du vague paralysés par la brucine ne conduisent plus les excitations électriques, le **bromhydrate d'acétylcholine,** qui agit sur l'appareil cardio-inhibiteur périphérique, conserve, quoique affaiblie, son action propre. L'action cardio-inhibitrice de la brucine n'est jamais immédiate, elle est toujours précédée d'une phase tonique qui correspond à l'excitation de l'appareil sympathique, accélérateur du cœur.

Nous avons souligné dans notre travail sur la brucine, que des réactions assez différentes du cœur à cet alcaloïde, peuvent être observées selon que l'on s'adresse à un animal curarisé, ou bien à un animal uréthanisé.

6° — Recherches sur l'action de la pilocarpine et de quelques amines quaternaires sur la sécrétion pancréatique.

Nous avons donné ci-dessus les résultats cytologiques de notre étude de la pilocarpine sur le pancréas.

Nos recherches de pharmacodynamie sur le même sujet ont trait à l'action de la **pilocarpine** sur la sécrétion gastrique et sur

la sécrétion pancréatique. Nous avons montré que la pilocarpine provoque deux sortes de sécrétions pancréatiques. L'une d'elles est une sécrétion profuse, abondante relativement, d'un suc ayant les qualités des sucs de sécrétine. Elle ne se produit jamais chez les animaux à pylore lié ou chez ceux dont on a séparé le duodénum de l'estomac, par section au niveau du pylore. Elle est le résultat de la sécrétion du suc gastrique qui, par son passage dans le duodénum, détermine la formation de sécrétine. La seconde sécrétion est toujours réduite à quelques centimètres cubes d'un suc épais, visqueux, fortement protéolytique et amylolytique. Elle se produit chez des animaux à pylore lié, elle constitue le type de sécrétion pancréatique après pilocarpine.

Nos études sur l'action d'**amines quaternaires** sur la sécrétion pancréatique, ont fait l'objet de trois mémoires. Les deux premiers ont apporté les faits, le troisième est consacré à l'étude du mécanisme de ceux-ci.

Dans une première partie de notre étude, nous classons les excitants chimiques (hors la sécrétine) de la sécrétion pancréatique en trois classes. La première comprend les bases tertiaires : pilocarpine, β-imidazoléthylamine, triméthylamine, atropine (à fortes doses).

La seconde classe comprend les bases quaternaires : choline, muscarine, neurine.

La troisième est celle des substances à caractère chimique indéfini ou mal défini : curare, ésérine.

En étudiant la formule de ces substances, nous voyons dans le premier groupe que la **pilocarpine** :

```
CH^2—CH . CH—CH^2 . C . N—CH^2
     |    |         ||   |
     CO   CH^2      CH   CH
      \  /           \  /
       O              N
```

renferme un noyau méthylglyoxalique. De la pilocarpine, il faut rapprocher la ***β*-imidazoléthylamine** :

```
CH — NH
||      \
||       CH
||      //
C ——— N
CH^2—CH^2—NH^2
```

dans lequel un noyau glyoxalique est aussi présent.

La formule de l'**atropine** est écrite comme (1) ou comme (2), elle renferme, selon le cas, un noyau pipéridinique ou un noyau pyrolidinique.

```
                C6H5                          CH2——CH2
                 |                            |     |
        O.—CO—CH—CH2OH                        CH    CH
     CH2/  \CH2                               | \  / |
     |      |           (1)                   |  N   |          (2)
     CH\   /CH                                |      |
         N                                    |  CH3 |
         |                                    CH2    CH2    C6H5
        CH3                                     \  /          |
       /  \                                      CH—O.CO—CH—CH2OH
     CH2  CH2
```

C'est donc une base tertiaire.

Pour la **triméthylamine** $N{<}\begin{smallmatrix}CH^3\\CH^3\\CH^3\end{smallmatrix}$ rien de particulier, sinon les trois méthyles.

Dans le second groupe de notre division, nous trouvons la **choline :**

$$CH^2.OH - CH^2 - \underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{N}}{<}\begin{matrix}CH^3\\CH^3\\CH^3\end{matrix}$$

La **muscarine** qui résulte de l'oxydation de l'éthyltriméthyl-choline (choline)

$$\begin{matrix}OH\\OH\end{matrix}{>}CH - CH^2 - \underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{N}}{<}\begin{matrix}CH^3\\CH^3\\CH^3\end{matrix}$$

et la **neurine**, ou hydroxyde de vinyltriméthylammonium :

$$CH^2 = CH \quad \underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{N}}{<}\begin{matrix}CH^3\\CH^3\\CH^3\end{matrix}$$

La choline renferme une fonction alcool primaire, la muscarine une fonction aldéhyde et la neurine une liaison éthylénique.

Ces trois substances contiennent le groupement $(CH^3)^3$, ce dernier les rapproche de la triméthylamine, dont elles diffèrent toutefois essentiellement par leur fonction ammonium quaternaire NR^4X. Le second groupe de nos substances à fonction sécrétoire

est donc homogène. La fonction NR^4X parait donc être le support de la fonction sécrétoire, de la choline, de la muscarine, de la neurine.

Nous avons, à la suite de nos recherches expérimentales, augmenté le nombre de bases quaternaires actives sur le pancréas. C'est ainsi que nous avons démontré l'action excito-sécrétoire sur le pancréas des :

Chlorhydrate de tétraméthylammonium, chlor. d'éthyltriméthylammonium, de Br. de brométhylentriméthylammonium, des Cl. d'éthylpyridinium, d'amyltriméthylcholine, de HCl de tétraéthylamine.

Le suc pancréatique obtenu avec ces substances est un suc visqueux, directement protéolytique, analogue au suc obtenu après la pilocarpine quand on injecte cet alcaloïde à un animal à pylore ligaturé.

D'une façon plus spéciale, il ressort de notre étude :

1° — **Que le caractère quaternaire est suffisant pour entraîner à lui seul l'apparition de propriétés excito-sécrétoires vis-à-vis de la glande pancréatique.**

2° — **Que le groupement $(CH^3)^3$ est favorable à la mise en évidence des propriétés excito-sécrétoires propres à la fonction basique NR^4X.**

3° — **Que les groupements $(C^2H^5)^3$, $(C^3H^7)^3$, $(C^5H^{11})^3$, sont indifférents ou défavorables.**

4° — **Que la présence d'un radical C^5H^{11} dans une amine triméthylée, est très favorable à la genèse des propriétés excito-sécrétoires, sur le pancréas et aussi sur les glandes salivaires.**

L'objet de notre troisième mémoire sur l'action sécrétoire des amines quaternaires, est consacré au mécanisme de l'action sécrétoire.

Nous avons démontré que l'action sécrétrice des amines quaternaires résulte essentiellement de l'excitation du système nerveux parasympathique de la cellule glandulaire. La section des pneumogastriques au cou ou dans le thorax, n'inhibe pas totalement l'action sécrétrice des amines quaternaires. L'action sécrétrice de ces amines est inhibée par l'atropine, mais parfois cette inhibition n'est pas absolue. On peut en inférer une réaction sécrétoire d'ordre sympathique.

NOTIONS DE PHARMACODYNAMIE.

Je finirai cet exposé rapide des conlusions qui résultent des recherches que j'ai poursuivies sur la pharmacodynamie en général, en signalant qu'un certain nombre de mes travaux sont publiés pour la première fois dans le premier volume de mes **Notions de Pharmacodynamie,** qui a pour sous-titre : **Leçons sur la Toxicité** (1). Ce volume constitue une introduction à l'étude de la Pharmacodynamie expérimentale. Il contient le résumé des leçons professées en 1934 à la Faculté de Pharmacie, au Cours de Pharmacodynamie que j'ai eu l'honneur d'instaurer en 1926.

Le cours est complet en trois années. Les leçons sur la toxicité représentent la première année de ces cours.

TOXICOLOGIE.

a) **Analyse toxicologique.**

Dans cette voie, nous avons montré (avec H. Leroux), que le mercure ne passe pas dans le liquide céphalo-rachidien, au cours du traitement hydrargyrique prolongé, même chez des individus atteints de lésions syphilitiques du système nerveux. Cette recherche était faite par la méthode électrolytique, l'électrode négative étant fournie par une mince feuille d'or, l'anode étant fournie par un fil de platine, disposé de façon à décrire autour de la cathode plusieurs spires concentriques à celle-ci. On faisait passer un courant d'intensité variant entre 8 et 10 milliampères, pendant 6 heures.

Dans un travail poursuivi en 1917, aux Armées, avec les moyens de notre laboratoire du Groupe de Brancardiers du Corps du 35e C. A., nous avons déterminé la sensibilité de la méthode générale d'extraction des alcaloïdes dans l'eau.

Nous avons vu qu'il suffisait de la présence de 0 g. 0005 d'alcaloïde en solution dans 1000 cc. d'eau pour que la preuve de la présence d'un alcaloïde soit apportée. La sensibilité de la méthode d'extraction est donc de 1/2.000.000, elle peut être poussée jusqu'à 1/4.000.000.

---

(1) J. Baillière & Fils, édit., in-8 raisin, 297 pages, Paris 1935.

La sensibilité des réactifs précipitants (Bouchardat, Tanret, Sonnenschein), était environ 3 fois supérieure à celle de la méthode d'extraction (par $CHCl^3$ après alcalinisation).

La sensibilité ainsi définie s'applique aux alcaloïdes suivants : aconitine, atropine, brucine, colchicine, ésérine, pilocarpine, strychnine, vératrine, conicine.

b) **Recherches sur les Novarsénobenzènes.**

Notre étude de ces produits a été faite sur le Lapin, la Souris, le Pigeon. Nos recherches sur le Lapin et le Pigeon ont fait l'objet de deux mémoires dans lesquels les symptômes de l'intoxication de ces animaux par les novarsénobenzènes, ont été minutieusement décrits. Nous avons montré que, chez le Pigeon, animal trouvé par nous très sensible aux novarsénobenzènes, on provoquait des réactions émétiques caractérisées par des nausées ou même de véritables vomissements. Ces vomissements sont dus à l'action excitatrice exercée à la périphérie sur les terminaisons nerveuses du pneumogastrique, nerf de la Xe paire et nerf moteur du jabot. Après section des vagues au cou ou après atropinisation ménagée, l'action émétique du novarsénobenzol disparaît. Toutefois, après atropine, on peut encore observer des nausées. Celles-ci ne se produisent plus après nicotinisation limitée, dont le résultat est une paralysie des ganglions sympathiques. Il semble donc que l'excitation réflexe déterminant les vomissements après novarsénobenzène chez le Pigeon, emploie deux voies centripètes : celle du pneumogastrique qui est la principale, celle du sympathique qui est secondaire.

En dehors de ces recherches spéciales dont le résultat (chez le Lapin et la Souris) ont permis de codifier l'essai toxicologique des novarsénobenzènes, publié dans le supplément du Codex 1908, nos travaux ont permis de mettre en valeur l'essai biologique des novarsénobenzènes, composés arsenicaux trivalents, dont l'emploi contre les manifestations syphilitiques chez l'Homme, ainsi que dans de nombreuses affections animales, est mondial. A ce propos, nous avons combattu la thèse qui, s'opposant à nos résultats, prétendait déterminer par la méthode chimique seule, la toxicité d'un novarsénobenzène. Ces recherches spéciales poursuivies avec notre ami regretté Armand Valeur, ont vu leurs résultats confirmés par des chercheurs italiens et allemands qualifiés.

Toujours sur les novarsénobenzènes, nous avons étudié la valeur du test trypanocide, pour en caractériser la puissance thérapeutique. Nous avons montré que le test trypanocide apportait un caractère biologique fort important, capable d'éloigner de la thérapeutique des produits impurs ou mal préparés, quoique non toxiques.

Les méthodes que nous employons tant sur la souris que sur le lapin, pour l'étalonnage biologique des novarsénobenzènes ont été montrées par nous à de nombreux chercheurs ou experts qui les mettent journellement en pratique.

Notre dernier travail sur la question des novarsénobenzènes, a présenté des éléments d'ordre expérimental, qui permettent d'établir une technique d'essai de l'activité trypanocide des novarsénobenzènes. Sur ce mémoire, s'est appuyée la Commission du Codex pour la rédaction du texte incorporé dans la prochaine édition de la Pharmacopée, qui rendra obligatoire la définition de l'activité des novarsénobenzènes, présentés par les fabricants.

c) **Recherches sur l'étalonnage de la toxicité et de l'activité des composés arsenicaux pentavalents.**

Nos recherches sur les composés arsenicaux ne se sont pas limitées aux composés trivalents du type novarsénobenzol. Nous avons étudié de nombreux composés pentavalents, entre autres l'anilarsinate de sodium (Atoxyl), le N-phényl-glycinamide-arsinate de sodium (Tryparsamide), l'ortho-oxyacétylaminophénylarsinate de sodium (Orsanine).

Nous avons étudié la toxicité comparée de ces corps sur la Souris et sur le Lapin et leur activité sur trois espèces de Trypanosomes : T. Brucei, T. Evansi, T. Equiperdum. Nous avons montré que la comparaison rigoureuse de la toxicité et de l'activité de ces composés, nécessitait l'adoption d'un étalon de même série chimique. Nous avons proposé et choisi l'anilarsinate de sodium. Nous avons montré que, rapportée à un même volume de solutions équimoléculaires, l'activité trypanocide de chacune des trois substances désignées ci-dessus, pouvait être définie par un nombre X, d'**unités trypanocides.** Ainsi, l'Atoxyl contient, pour un gramme, 200 unités trypanocides, la Tryparsamide pour 3 cc. 21, c'est-à-dire pour un

volume d'une solution moléculaire normale d'Atoxyl, contenant un gramme de cette substance, renferme 70 unités trypanocides. L'Orsanine, dans ce même volume de 3 cc. 21 renferme 414 unités trypanocides. Ainsi, les activités trypanocides de composés arsenicaux pentavalents, peuvent être rigoureusement mises en parallèle. Le parallélisme est complété en rapportant la toxicité de chaque drogue à un étalon choisi. Cet étalon sera le même que pour l'activité (1).

On conçoit que, dans ces conditions, quand on connaît d'une part, les activités trypanocides et d'autre part, les toxicités rapportées les unes et les autres à un étalon commun, il est facile d'établir un indice d'activité trypanocide expérimentale, dans lequel activité et toxicité entrent en ligne de compte. Ceci constitue ce que nous avons appelé « **l'indice d'activité trypanocide expérimentale-souris** ».

d) Recherches sur le benzène et le cyclo-hexane.

Nous avons étudié la toxicité de ces corps et mis en évidence leur action sur les organes hématopoïétiques, en particulier sur la moelle osseuse. Nous avons montré l'action du cyclo-hexane sur la genèse de globules rouges nucléés.

Nous mentionnerons seulement pour rappel, nos recherches sur la toxicité des dérivés arsenicaux minéraux et sur l'arsenic colloïdal.

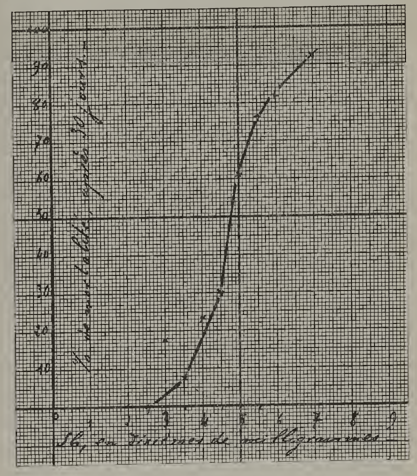
e) Recherches sur la toxicité de l'Sb-III-thiomalate de lithium et sur l'action antitoxique de la cystéine pour l'antimoine.

Cette action antagoniste a été démontrée par mes recherches. Dans les travaux publiés, il s'agit de l'injection simultanée d'antimoine, sous forme d'antimoine - thiomalate de lithium, dont la formule a déjà été donnée ci-dessus. Dans un premier mémoire, nous avons vu qu'une dose de 0 gr. 005, injectée par voie veineuse

(1) Mes résultats expérimentaux sont confirmés par les faits cliniques. L'Atoxyl et la Tryparsamide disparaissant de plus en plus dans l'ordre thérapeutique, devant la prépondérance de l'Orsanine.

Au sujet de la Tryparsamide, nous rappelons nos études statistiques, sur la toxicité de cette substance.

à une souris de 20 grammes, permet de neutraliser l'action toxique de neuf-dixièmes de milligramme d'antimoine. Nous avons précisé un peu plus tard ces données et **nous avons constaté qu'un milligramme de cystéine est suffisant pour neutraliser, à la limite, une**



Courbe de la toxicité pour la Souris de 20 gr., du : Sb. III. thiomalate de lithium
(Ext. Bull. Soc. Ch. Biol.)

dose d'antimoine qui tue la souris en 20 à 40 minutes dans 92 % des cas. Cette dose est de sept-dixièmes de milligramme. Lorsque l'action de la cystéine s'exerce sur l'antimoine, chez une souris infectée par un trypanosome pathogène, Trypanosoma Brucei par exemple, les

souris sont blanchies, mais 50 % d'entre elles font une rechute mortelle. Ce fait confirme, au moins partiellement, des résultats analogues observés par Voegtlin sur l'action antitoxique du glutathion et de la cystéine sur les arsenicaux trivalents, lorsque ceux-ci exercent une action trypanocide. Pour Voegtlin, l'action trypanocide de l'arsenic est complètement inhibée par la cystéine. Dans nos expériences, celle-ci n'a été inhibée pour l'antimoine que dans 50% des cas. Enfin, en présence de Moranyl, l'action antitoxique de la cystéine pour l'antimoine est sinon annulée tout au moins très fortement diminuée ; par contre, l'action trypanocide synergique que réalise le couple Moranyl + Antimoine n'est pas altérée par la cystéine.

f) **Action antagoniste du phénoxypropanediol (phénate de glycérine) contre la strychnine.**

On a fait beaucoup état, dans ces dernières années, de l'action antagoniste de la strychnine et des barbituriques. On emploie des injections de strychnine à hautes doses dans l'intoxication par les barbituriques, en particulier dans l'intoxication par la phényl-éthyl-malonylurée. Dès 1910, j'ai montré que des animaux (cobayes), ayant reçu une dose convenable de phénoxypropanediol étaient résistants à la strychnine. Vraisemblablement, c'est le radical C^6H^5, qui est responsable de cette action antagoniste. *(Voir nos recherches sur les barbituriques).*

THÉRAPIE CHIMIQUE EXPÉRIMENTALE.

C'est dans ce domaine que nos recherches, depuis quelques années, se sont particulièrement étendues.

Nos études les plus récentes sont consacrées à quelques problèmes de thérapie expérimentale des Spirilloses et des Trypanosomoses.

Chemin faisant, nous avons pu montrer quelques faits qui, normalement, auraient dû être classés sous la rubrique de pathologie expérimentale. Telles sont les conclusions relatives à nos études sur la Spirillose des Poules, après **splénectomie** ou **thyroïdectomie.** Tels sont également les résultats publiés, comme les précédents, avec notre collaborateur : M. Lévy-Bruhl, pour l'**étude hématologique** du sang des poules infectées avec Spirochæta Gallinarum. La thérapie chimique expérimentale ne peut se concevoir d'ailleurs, dans l'observa-

tion simultanée des actions pharmacodynamiques des drogues employées, sans l'étude attentive des modifications imprimées à l'organisme choisi par un virus déterminé. C'est ainsi par exemple que nos recherches de thérapie chimique des Trypanosomoses, nous ont placé devant la nécessité d'étudier d'une façon très approfondie, l'action propre de T. Brucei, T. Evansi, T. Marocanum, T. Congolense, T. Annamense, sur le Chat, le Chien, le Lapin, la Souris, le Cobaye, le Mouton. Ces études ne forment pas, à elles seules, des publications spéciales, mais elles constituent, dans des travaux d'ordre plus général, le chapitre des expériences témoins, ce chapitre étant la préface obligatoire de toute étude de thérapeutique chimique expérimentale bien conduite. **L'étude clinique des infections expérimentales ne peut être séparée, comme on le croit parfois, de l'étude du traitement de ces infections.**

a) **Recherches sur les Spirilloses.**

Nos recherches ont porté sur la **Spirillose des Poules** (Sp. Gallinarum) et sur la **Syphilis expérimentale** du Lapin, provoquée par T. pallidum (souche Truffi).

Nous avons étudié l'action du phénylméthylaminoacétate de potasse-dithiocarbamate de mercure.

$$\begin{bmatrix} C^6H^4 - CH - COOH \\ CH^3 - N - CS - S \end{bmatrix}^2 . Hg$$

et nous avons vu qu'il suffit de 0 gr. 005 de ce composé pour stériliser de gros chancres de leurs tréponèmes.

Par ailleurs, nous avons vu que le $HgCl^2$, le salicylate de Hg, sont sans action sur le T. pallidum. Il en est de même des combinaisons organo-métalliques vraies, tels que les deux composés suivants :

$$(NH^2.C^6H^3.CO^2\ Na)^2.Hg$$
$$\text{et}\ (NO^2.C^6H^3.CO^2\ Na)^2.Hg$$

préparés par M. Lüdecke. Signalons toutefois que si le composé diaminé s'est montré tout à fait inactif, le composé dinitré à doses fortes et répétées, jouit de quelques propriétés curatives.

De nombreux composés mercuriels ont été étudiés par nous (avec Levaditi) dont certains sulfures complexes, préparés par MM. Vila et Fourneau.

Nous avons vu, au cours de notre étude sur les dérivés mercuriels, que l'action d'un dérivé du Hg, ne dépend pas de sa teneur en Hg et qu'il suffit, avec des dérivés actifs, de l'injection de 0 g. 0012 de Hg par kilog. pour stériliser un chancre syphilitique de ses Tréponèmes en 8 jours.

Nous avons pu réaliser heureusement, au cours de notre étude sur les Spirilloses, une race de **T. pallidum résistante au mercure. Par la démonstration de ce fait, sont rendus compréhensibles les cas de résistance de la syphilis humaine au mercure.** On sait que la résistance aux arsenicaux est aussi susceptible d'être rencontrée. (Voir nos études sur l'arséno-résistance des Trypanosomes).

b) **Recherches sur les Trypanosomoses.**

Encore que nous ayons déjà publié de nombreux résultats sur cette question, nous ne les considérons que comme les amorces successives d'une large étude d'ensemble. L'importance des études de thérapie chimique sur les Trypanosomoses, peut être socialement et économiquement considérable. Du point de vue social, en raison des Trypanosomoses humaines, du point de vue économique, à cause des Trypanosomoses décimant en Afrique comme aux Indes, en Indochine, en Amérique du Sud, les animaux domestiques. Nous avons étudié de très nombreux composés arsenicaux et stibéniques, en particulier sur les maladies expérimentales provoquées par T. Brucei, T. Equiperdum, T. Marocanum, T. Congolense, T. Annamense, chez le Chat, le Lapin, la Souris, le Cobaye, le Mouton.

A l'occasion de ces recherches, nous avons repris, seul ou en collaboration avec nos élèves, M. P. Nicolle, Melle M. Prieur, M. J. Valenza, M. H. Lagodsky, l'étude clinique systématique du Nagana expérimental à T. Brucei chez le Chat, celle des infections à T. Annamense, sur le Chat, le Lapin, le Cobaye et à T. Congolense, chez le Chat et le Cobaye.

Nous avons introduit l'emploi du Chat dans les études de thérapeutique chimique expérimentale. Nos recherches nous ont en effet montré que cet animal était de tout premier ordre, pour l'étude des substances à action trypanocide, parce qu'il présente des maladies tout à fait caractéristiques, évoluant d'une façon lente et dont les différents stades, de même que les rechutes, sont susceptibles d'être superposés aux stades des maladies humaines ou bien à ceux des maladies des grands animaux domestiques.

1° **Étude des composés d'antimoine.**

Les composés étudiés par nous contre les maladies à Trypanosomes sont nombreux. Ce sont des arsenicaux trivalents et pentavalents, étudiés sur le Nagana, l'infection à T. Congolense, l'infection à T. Annamense. Ce sont aussi des composés stibiés, et parmi ceux-ci nous citerons : le **para-acétylamino-phényl-stibinate de sodium :**

$$CH^3.CO.NH.C^6H^4.SbO^3.HNa.$$

l'antimoine thioglycolate de sodium :

$$(S.CH^2\ COO)Sb.\ S\ CH^2\ COONa.$$

l'antimoine trithioglycolamine :

$$Sb\ (S.CH^2.CO.NH^2)^3.$$

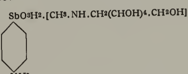
Nous ajouterons à ceux-ci l'étude de l'action de **l'antimoine trithiosalicylate de sodium,** celle de **l'émétique de sodium,** de **l'antimoine bis-pyrogallol-o-acétate de sodium ;** enfin, en ces derniers temps, j'ai étudié l'action des **antimoine-III-thiomalate de sodium et de lithium :**

1° $Sb.[S.CH.(CO^2Na) - CH^2.CO^2Na]^3 + 4\ H^2O = 701 + 72.$

2° $Sb.[S.CH.(CO^2Li) - CH^2.CO^2Li]^3 + 4\ H^2O = 701 + 72.$

Ce composé est particulièrement intéressant par sa toxicité relativement faible, par la possibilité de son injection intramusculaire qui est non douloureuse, par son action trypanocide propre, par son action bactéricide sur des ultra-virus, tel que celui de la maladie de Nicolas et Favre. L'étude de l'action de ce composé stibié dans cette dernière infection a fait l'objet des très beaux travaux du Professeur Sézary.

Parmi les derniers composés de l'Sb, dont nous avons étudié l'activité trypanocide, nous citerons : certains dérivés de l'**acide amino-phényl-stibinique : les para-aminophénylstibinotartrate de Na** et de **p.amino-phénylstibinate de glucamine,** préparés par MM. Despois et Goissedet :



Ces derniers corps sont fort intéressants, parce qu'ils permettent d'introduire dans l'organisme des grandes quantités de métalloïde (jusqu'à 0 gr. 03 pour une souris de 20 gr. injectée par voie veineuse, avec l'amino-phénylstibinate de méthylglucamine) et d'autre part, parce qu'ils peuvent stériliser, **seuls**, à doses relativement éloignées de la dose toxique, puisque leur $\frac{C}{T}$ va de $\frac{1}{2}$ à $\frac{1}{8}$, des souris trypanosées par T. Brucei, T. Annamense (Documents inédits).

2° — Étude de composés arsenicaux.

Parmi les composés arsenicaux, nous avons étudié des pentavalents : l'anilarsinate de sodium (Trypoxyl), la phényl-glycinamide-arsinate de sodium (Tryparsamide) :

$$\underset{(1)}{C^6H^4}.NH.CH^2.CONH^2.\underset{(4)}{AsO^3HNa} = 296.05$$

l'ortho-oxypara-acétylaminophénylarsinate de sodium (Orsanine sodique) :

$$C^6H^3 \begin{cases} AsO^3HNa & (1) \\ OH & (2) \\ NH.CO.CH^3 & (4) \end{cases}$$

Parmi les composés trivalents, en dehors des amino-arsénoïques, type Novarsénobenzol, nous avons étudié l'action du **para-oxy-méta-aminophényl-di-thio-glycolamide arsine :**

$$C^6H^3\ (OH)\ (NH^2).As\ (S.CH^2.CO.NH^2)$$

de l'hydroxy-éthyl-di-thioglycolamide arsine :

$$OH.CH^2.CH^2.As\ (S.CH^2.CO.NH^2),$$

du 5 : 5' arséno-2-thiolbenziminazol disodique :

As ═══ As

NaS.C(=N)(NH) [noyaux benzéniques] (N)(NH)=C.S.Na

du m.amino-para-oxyphényl-arsino-dithiomalate de sodium :

$$\begin{matrix} HO \\ NH^2 \end{matrix} \Big> C^6H^3.As \left[S.CH \Big< \begin{matrix} CO^2Na \\ CH^2.CO^2Na \end{matrix} \right]_2$$

D'autre part, nombreuses sont nos publications relatives à l'urée naphtalénique, connue sous le nom de 205 Bayer-309 Fourneau

ou encore, de Germanine ou de Moranyl. Les recherches avec ce produit ont trait non seulement à la détermination de l'action préventive ou à celle du taux de l'activité trypanocide de ce composé, mais encore à celle du mécanisme de son action. Nous ne pouvons que signaler ces études, les notes et mémoires publiés par nous étant d'analyse extrêmement difficile, en raison de leur rédaction très condensée. *(Voir 4°, page 100).*

Très rapidement, nos recherches sur les actions trypanocides nous ont conduit à l'étude de la thérapeutique de l'un de ces parasites **particulièrement résistant aux composés chimiques connus, c'est-à-dire à Trypanosoma Congolense.** L'emploi de Tr. Congolense comme test dans les études de chimie thérapeutique, a été introduit par nous en France. La résistance que ce protozoaire oppose aux armes actuelles de la thérapeutique chimique, en faisait un objet d'étude particulièrement précieux, parce que les cas d'arsénorésistance des protozoaires spécifiques de la maladie du sommeil chez l'Homme, paraissent augmenter dans ces dernières années. En dehors de ce virus, naturellement résistant, nous avons également étudié le traitement de la maladie déterminée chez les animaux de laboratoire par une souche de Trypanosoma Annamense, **que nous avions rendue artificiellement résistante.** Si ce n'est pas la suite de nos expériences sur Tr. Congolense, qui nous a conduit à nos recherches sur la synergie étiologique trypanocide, du moins Tr. Congolense fut, pour ces travaux, un élément particulièrement intéressant, comme le prouvent nos nombreuses notes à son sujet. (Voir : Bibliographie).

3° — **Études sur la chimio-résistance provoquée de T. Annamense.**

La nécessité d'étudier les phénomènes de résistance aux médicaments arsenicaux, présentée par les souches de Trypanosomes pathogènes pour l'Homme, autrement que sur un parasite **naturellement** insensible ou peu sensible, nous a conduit à provoquer l'arsénorésistance de T. Annamense à un composé pentavalent, la Tryparsamide. Nous avons choisi ce produit en raison des arséno-résistances provoquées chez l'Homme, par ce médicament.

L'étude de notre souche tryparsamido-résistante, nous a conduit à conclure que la prétendue arséno-résistance est une résistance

polyvalente. Elle vaut non seulement pour des composés arsenicaux trivalents ou pentavalents, mais aussi pour un dérivé de l'acridine (Gonacrine), et pour un dérivé de l'Sb. (Sb-III-thiomalate de Li).

Toutefois pour ce dernier corps, la résistance n'est pas absolue. La résistance est également notée avec le 205-309. Ici, celle-ci n'est que relative, elle est nette néanmoins, comme le montre le tableau ci-dessous, inédit.

Doses injectées par v. veineuse pour 1 souris de 20 gr.	% de souris stérilisées après injection par :	
	Virus normal	Virus résistant
0,000.02	22 %	0
0,000.04	55 %	0
0,000.05	79 %	12
0,000.06	87 %	22
0,000.07	88 %	53
0,000.08	100 %	33
0,000.1		55
0,000.15		62
0,000.2		100
0,000.25		100
0,000.3		100

Récemment, nous avons montré que la Tryparsamide, injectée à dose massive (0 gr. 50 par kg. chez un chat), n'empêche pas la rechute; le virus de rechute s'est montré d'emblée chimio-résistant.

4° — **Études sur le 205 Bayer - 309 Fourneau.**

(Urée du méta-amino-benzoyl-paraméthyl-méta-aminobenzol aminonaphtalène trisulfonate de sodium-4-6-8).

A) NOTIONS GÉNÉRALES.

Nous avons consacré de nombreuses recherches à l'étude de l'activité du Moranyl, sur différents trypanosomes. Non seulement nous en avons étudié l'activité curative, mais encore l'action préventive. D'une façon habituelle, le rapport de l'activité à la toxicité (par voie veineuse), sur la souris infectée par T. Brucei, T. Equiperdum, Tr. Evansi, se trouve dans les environs de $\frac{1}{166}$ ce qui correspond à

une toxicité de un centigramme pour 20 grammes et à une activité égale à 0 gr. 000.06 (dose stérilisante 100 %). Pourtant, avec Tr. Annamense, dont l'infection sur souris n'est stérilisée 100 %, que par une dose égale à 0 gr. 000.07 - 0 gr.000.08, le $\frac{C}{T}$ égale ici $\frac{1}{125}$. Un tel rapport n'est aussi important que sur la souris. En effet, si l'on examine par exemple la toxicité sur cobaye, on voit que celle-ci varie entre 0 gr. 03 - 0 gr. 04 pour 100 grammes de cobaye. Or, chez les cobayes infectés par Tr. Annamense, la dose minima stérilisante varie entre 0,003 - 0 gr. 005, exceptionnellement 0 gr. 002 pour 100 grammes (par voie péritonéale) ; dans ces conditions, le $\frac{C}{T}$, pour une dose **toxique** que nous ferons égale à 0 gr. 04 et pour une dose **active** que nous ferons égale à 0 gr. 002, nombres choisis parmi les plus favorables, sera égal à $\frac{1}{20}$. On conçoit toute l'importance de ces données et combien il peut être téméraire et dangereux, de tirer les arguments relatifs à la thérapeutique humaine, d'expériences faites uniquement sur souris.

B) ACTIONS TRYPANOCIDES SYNERGIQUES.

Nos recherches sur ce que nous avons appelé « **les actions synergiques étiologiques trypanocides** », ont comme point de départ les observations suivantes :

Les chats qui ont été prémunis contre une infection à Trypanosoma Brucei par injection préventive de 205 Bayer-309 Fourneau dont ci-dessous la formule :

SO_3Na NH-CO — CH_2 — CH_3 — CO-NH SO_3Na
SO_3Na NH NH SO_3Na
CO CO
SO_3Na NH-CO — NH SO_3Na

présentent, pour une infection nouvelle, opérée lorsque l'état réfractaire acquis par ce virus est perdu, une maladie dont l'évolution est inconstante. Dans le premier cas, l'animal fait une maladie normale, il succombe dans les limites de temps habituelles. Dans le second cas, l'animal est atteint d'infection de courte durée, sui-

vie de guérison. Dans le troisième cas, l'infection revêt une forme atténuée, elle se prolonge, mais est mortelle. Réfléchissant à ces résultats, nous avions pensé que peut-être on se trouvait en présence, dans ces cas particuliers, d'une diminution de virulence subie par la cellule-parasite dans le milieu humoral des animaux réinfectés. L'expérience nous a montré qu'il en était bien ainsi, au moins dans certains cas. Nous avons alors pensé que l'infection se prolongeant, l'organisme pouvait élaborer des anticorps spécifiques pour lesquels l'anticorps-résistance ne se produisait pas, grâce aux quantités minimes de 309 encore présentes dans les tissus de l'organisme infecté. Ces quantités minimes de Moranyl provenaient, dans notre hypothèse, de l'injection préventive de 309 réalisée dès le début de l'expérience. Cette hypothèse s'appuyait sur ce que l'on sait de la longue élimination de l'urée naphtalénique. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons infecté des souris et nous les avons traitées avec le quart de la dose stérilisante, (c'est-à-dire 0 gr. 000015) de 309, simultanément avec des quantités non actives par elles-mêmes d'un sérum spécifique, que nous avions obtenu du lapin normal infecté de Nagana. Ces expériences nous ont permis de faire la preuve que des traces de 309 Fourneau (Moranyl), inactives par elles-mêmes, couplées avec une quantité minime, également inactive par elle-même, de sérum spécifique, étaient susceptibles de provoquer la stérilisation de souris infectées par Tr. Brucei. C'est donc ici l'expérience de départ qui nous a permis d'établir la suite de recherches que nous poursuivons depuis plusieurs années. Dans nos dernières recherches, nous avons pris comme test Trypanosoma Congolense, parasite qui, nous le répétons, est insensible aux arsenicaux, aux antimoniés et même au 309, dont l'action trypanocide est pourtant très puissante puisque, ainsi que nous l'avons vu avec Melle M. Prieur, le coefficient $\frac{C}{T}$ de ce corps est égal à $\frac{1}{166}$, pour la souris infectée de Tr. Brucei. Le Congolense résiste à la dose de 0 gr. 005 et même de 0 gr. 006 et 0 gr. 007, pour une souris de vingt grammes. Mais il suffira d'additionner cette dose de 0 gr. 005, seulement capable de blanchir l'animal pendant sept jours, d'une trace d'**antimoine** pour obtenir 100 % de guérison. On comprend que dans ces expériences, l'antimoine prend la place du sérum spécifique, il y a donc action synergique et ce terme est même insuffisant à rendre bien compte du phénomène qui se produit puisqu'en définitive, l'ad-

dition de deux corps chimiques, à doses inactives par elles-mêmes, aboutit à une action thérapeutique efficace. Il n'y a donc pas seulement potentialisation d'action préexistante, mais apparition d'une nouvelle propriété, au moins en apparence. Pour nous, l'action synergique du Moranyl et d'un composé d'antimoine résulte, selon toute vraisemblance, dans l'avortement de la formation (si elle ne préexiste pas), dans leur inhibition et leur destruction (si elles existent déjà), des formes de résistance conduisant aux rechutes. Or, ces formes de résistance qui, normalement, sont insensibles au Moranyl, à l'antimoine ou à l'arsenic, employés seuls, se montrent au contraire sensibles lorsqu'un composé arsenical ou un composé stibié est couplé avec le Moranyl. **En particulier, les combinaisons Moranyl-Antimoine se montrent tout spécialement actives, au moins du point de vue expérimental.**

Dans une troisième étape, nous avons recherché s'il était possible de supprimer le Moranyl des couples trypanocides synergiques.

L'expérience nous a montré que lorsqu'on traite le Nagana expérimental de la souris avec une dose liminaire d'un composé arsenical pentavalent : soit un milligramme d'Orsanine pour vingt grammes (dose qui donne environ 20 % de stérilisation), conjugué avec un composé d'antimoine, soit trois-dixièmes de milligramme environ d'antimoine donné sous forme d'antimoine-III-thiomalate de lithium (Anthiomaline), on obtient la stérilisation de tous les animaux. Il y a ici à proprement parler synergie. Des expériences analogues à celles-ci sont rapportées en détail dans la thèse de mon élève M. J. Valenza qui a étudié la **synergie Moranyl-Tryparsamide,** sur le Tr. Congolense. Nous avons conjugué également le Moranyl au composé arsenical trivalent 5 : 5' arseno-2-thiolbenziminazol disodique avec de très bons résultats. Le Moranyl, dans ce cas, sensibilise (?) donc les formes de résistance à la Tryparsamide ou à l'arsenic trivalent.

Les études de synergies trypanocides ont actuellement leur conclusion pratique dans le traitement conjugué de la maladie du sommeil par la synergie Moranyl-Tryparsamide ou Moranyl-Antimoine. En France, c'est le médecin-commandant de Marqueissac qui a eu le mérite de transporter sur le plan clinique, les recherches de laboratoire et nos propres idées relativement aux synergies trypa-

nocides. Dans un mémoire que M. de Marqueissac consacrait aux résultats obtenus par lui au Togo, dans le traitement de la maladie du sommeil par la synergie Moranyl-Tryparsamide, il concluait : que la résistance à ces deux médicaments cède quand on les associe.

C) ACTION PRÉVENTIVE DU 205 BAYER-309 FOURNEAU (GERMANINE-MORANYL).

Dans nos études sur ce composé, nous avons aussi essayé son action préventive. Nos recherches ont apporté la preuve absolue de l'action préventive du Moranyl sur des infections à Tr. Brucei, Tr. Evansi, Tr. Equiperdum, Tr. Annamense. Nous avons construit la courbe d'action de ce corps lorsqu'on fait varier les doses du point de vue préventif, chez la Souris. Le temps d'action est parallèle à la quantité mise en jeu. Nous avons donc, pour certains virus, confirmé les travaux des premiers auteurs et nous avons étendu leurs conclusions à d'autres virus.

Cette étude nous a donné l'occasion de définir ce qu'il faut entendre par prévention chimique. La définition que nous proposons de la prévention chimique est la suivante :

Par prophylaxie ou prévention chimique, nous entendons l'emploi d'une méthode qui, introduisant dans l'organisme sain une quantité relativement faible d'un produit chimique défini, provoque chez celui-ci un état réfractaire tel, qu'il soit à l'abri, pendant de longs mois, contre une affection déterminée. Autrement dit, il faut exiger de la prophylaxie chimique les caractéristiques qui sont celles de l'immunisation biologique, par l'emploi des vaccins. Ces caractéristiques sont : injection de très petites quantités de produit actif, réactions organiques négligeables, immunisation certaine en milieu épidémique ou endémique, longue durée d'immunisation.

Chez les souris, nous avons observé que, pour le Nagana par exemple, l'action préventive débute à partir de la dose de 0 gr. 0001 injectée par voie veineuse. L'action préventive augmente avec la dose d'une façon régulière jusqu'à 0 gr. 0006, puis irrégulièrement à partir de cette dose. Tout se passe comme si une certaine satura-

tion des humeurs par l'urée complexe étant obtenue, l'excès de produit prémunisant s'élimine pendant le stade de prémunition. L'élimination dans ce cas ne peut pas être rigoureusement semblable chez tous les animaux.

Chez le Chat, l'action préventive contre l'infection à Tr. Brucei pour une dose de 0 gr. 04 injectée par voie sous-cutanée et par kilog. peut atteindre quatre à cinq mois. Chez le même animal, le même produit à la dose de 0 gr. 05 par kilogr. a protégé un chat contre l'infection pendant cinq mois ; 0 gr. 03 l'ont protégé pendant trois mois et 0 gr. 01 pendant 5 semaines. De même qu'après l'infection par Tr. Brucei, les animaux réinfectés après que leur état réfractaire est perdu, contractent la maladie, mais l'évolution de celle-ci est toujours très ralentie.

L'action du 205 - 309 se continue donc, même après la rechute. Nous avons vu plus récemment, que le virus de rechute, après 205-309, reste sensible à ce médicament. Si l'on traite ainsi des rechutes successives, on aboutit à un état qui se rapproche de l'immunité. Dans ce cas (nos expériences sur le Chat), un animal qui a subi trois à quatre traitements par le Moranyl, pour des rechutes de plus en plus tardives succédant à l'emploi de ce produit, peut être infecté à dose massive par le même virus, il supporte cette inoculation sans manifester de phénomènes d'infection, ou seulement des phénomènes larvés, compatibles avec une survie prolongée.

BIOCHIMIE SANGUINE
DES INFECTIONS A TRYPANOSOMES.

Ce chapitre est justifié par nos derniers travaux sur les infections à trypanosomes.

Il y a déjà longtemps : en 1914, nous avions étudié les **modifications du taux du fer sanguin,** dans l'anémie provoquée chez la poule par l'infection à Spirochæta gallinarum. Les premiers résultats que nous avons publiés sur la biochimie du sang des animaux trypanosomés, ont trait, eux aussi, au fer sanguin. Nous avons vu que, dans l'infection à Trypanosoma Annamense du Lapin, en même temps que l'on observe la diminution des hématies, on note celle de la densité du sang et celle du fer sanguin. La capacité respiratoire du sang que nous définissons, en nous appuyant sur les travaux de J. Barcroft,

par rapport au fer sanguin, peut tomber de 25 à 50 % de sa valeur primitive, dans les deux ou trois premières semaines qui suivent l'infection. Par exemple, un lapin qui, le 18 Mars, avait un sang riche de 0 mgr. 46 de fer par centimètre cube et que l'on innocule ce même jour, voit, pour le même volume de sang total, le taux de fer sanguin tomber à 0 mgr. 21, le 6 Avril suivant.

Sauf exception et après avoir atteint un minimum, la capacité respiratoire du sang paraît se fixer, au moins dans le temps de nos observations, à une valeur égale à 50 % et même 80% de la valeur initiale.

Nous avions publié des faits analogues dans notre étude sur l'infection des poules par Spirochæta gallinarum.

La seconde partie de nos recherches de biochimie sanguine a trait à l'**équilibre protidique, à celui de l'urée, à celui du cholestérol** du sérum sanguin de lapins infectés par Trypanosoma Annamense.

Voici les faits observés :

1° Au cours de l'infection du lapin par T. Annamense, l'équilibre protidique du sérum sanguin est rompu. La fraction globuline augmente d'une façon précoce (au cours de la seconde semaine) pendant que la fraction sérine diminue de valeur.

2° L'hyperprotidémie n'est pas constante.

3° Dans les quinze premiers jours de la maladie, on assiste à l'inversion, qui peut être fort importante, du rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$.

4° L'azote non protidique total en général, l'azote de l'urée en particulier, ne présentent pas de variations notables dans les premières semaines de la maladie. Par contre, dans la dernière semaine de la maladie, on peut noter, mais non constamment, une forte augmentation de l'azote uréique.

5° L'infection à T. Annamense du lapin, s'accompagne d'hypercholestérolémie. Le taux du cholestérol chez trois témoins n'ayant subi aucune intervention préalable, est de 0 gr. 53, 0 gr. 47, 0 gr. 60 pour 1.000 cm³ de sérum. Dans les mêmes conditions, il s'élève exceptionnellement à 0 gr. 96. Chez les animaux infectés par contre,

la teneur en cholestérol progresse avec la durée de l'infection et varie de 1 gr. 15 à 1 gr. 86, pour 1.000 cm³ de sérum.

Les travaux de biochimie que nous avons entrepris dans ces derniers temps, répondent pour nous à d'autres préoccupations que celles qui pourraient satisfaire un biochimiste proprement dit. Ces préoccupations sont intimement liées à celles d'ordre thérapeutique, qui nous avaient inspiré dans les travaux dont les résultats sont exposés dans les pages précédentes.

Notre but en effet, est de rechercher dans les résultats d'ordre biochimique, des arguments expérimentaux susceptibles de nous orienter vers l'explication d'une part, du mécanisme d'action de certains désordres pathologiques (œdème, amaigrissement, etc.) caractérisant une infection déterminée, d'autre part, du mécanisme de l'action des agents thérapeutiques opposés à cette infection.

Nous croyons également que c'est seulement par la connaissance des désordres biochimiques et cellulaires, mesurables par les moyens actuels, que nous pourrons nous assurer des éléments de diagnostic et de pronostic sur un état pathologique, mieux connu dans son intimité. Par exemple, le maintien ou la disparition progressive de certains états sanguins, **mesurables**, doit nous éclairer sur l'activité d'un médicament, comme sur la sensibilité à ce médicament du virus traité. **Dans les travaux d'ordre hématologique**, qui ont été poursuivis par notre élève H. Lagodsky sous notre direction constante, il fut montré de quel intérêt pouvait être l'étude systématique de la formule leucocytaire du sang des souris ou des cobayes, traités ou non traités, après infection par Trypanosoma Annamense normal ou Tr. Annamense résistant.

Le même souci qui nous a guidé dans ces recherches hématologiques, nous guide donc aussi dans nos études biochimiques. Nos premiers résultats constitueront des bases de départ pour des travaux ultérieurs, dont le but sera d'essayer la mise en évidence du ou des mécanismes d'action des microorganismes et des médicaments. Nous ne nous dissimulons pas que le but à atteindre est lointain, mais il vaut la peine de se diriger vers lui.

Ces quelques idées générales, ou plus exactement, ces directives de recherche, font en quelque sorte le pendant de celles que nous avons

exposées dans notre communication des *Journées de Médecine coloniale,* à l'Exposition Coloniale de 1931 (voir : Hygiène sociale, numéro spécial des journées coloniales, 1931 et Journal de Pharmacie et de Chimie, 1931, vol. 14, p. 379), lesquelles exposaient les raisons qui nous conduisaient à l'étude des **thérapies synergiques.**

Ce sont les nouvelles idées, indiquées ci-dessus, qui nous ont fait entreprendre, en même temps que l'étude biochimique du sang, des recherches sur la **vitesse d'élimination, hors du courant sanguin, de l'arsenic injecté par voie veineuse, sous forme de Tryparsamide, à des lapins normaux ou infectés par Tr. Annamense.** Les résultats de ces travaux récemment publiés ont montré que :

1° Le sang des lapins normaux ayant reçu par voie veineuse, par gramme de sang et sous forme de Tryparsamide, des quantités d'arsenic comprises entre 70 et 2.660 millièmes de milligramme, doses qui sont d'ordre thérapeutique, se débarrasse de 88 à 95 % de l'arsenic reçu, au cours de la première heure qui suit l'injection.

2° De l'arsenic injecté, il ne circule plus, après les troisième, quatrième heures, qu'une très petite quantité, évaluée à 1 % environ.

3° Six heures après l'injection, il ne circule plus dans le sang que 0,1 % à 0,4 % de l'arsenic total injecté.

4° Des traces impondérables d'arsenic, sont encore décelables 29 heures après l'injection. Pour les mettre dans ces limites nettement en évidence, il faut opérer sur 10 à 15 gr. de sang. Il est possible que ces traces persistantes d'As circulant, soient représentées par de l'arsenic d'abord fixé, puis rentré peu à peu par fractions infimes dans le courant sanguin, avant sa définitive élimination de l'organisme. Le plan de notre étude ne comportait pas la recherche de l'arsenic dans les jours qui suivent l'injection.

5° Les lapins infectés par T. Annamense et traités dans les 2 à 3 semaines qui suivent l'inoculation, par une dose totale de Tryparsamide comprise entre 0 gr. 70 et 1 gr. 60, se comportent au sujet de la vitesse du transit de cette drogue dans le sang, de façon très analogue à celle des animaux normaux.

VI.

VARIA

BIOLOGIE MÉDICALE.

En Janvier 1903, Monsieur F. Billon, qui voulait fonder un journal scientifique, me proposa d'en asssumer le Secrétariat général. Destinée aux médecins, cette publication devait établir la liaison entre le laboratoire et la clinique d'une part, l'industrie chimique d'autre part. Le problème n'était pas aisé à résoudre. Il fut décidé d'un commun accord, que ce journal qui s'appellerait la *Biologie Médicale*, ne devait s'intéresser qu'aux seules questions scientifiques. Son domaine serait la Physiologie, la Pharmacodynamie, la Biologie expérimentales. De cette directive du début, nous ne nous sommes jamais écarté, depuis trente-cinq ans.

Le premier numéro de la *Biologie Médicale* paraissait en Octobre 1903. Pendant les premières années, j'en assumais : direction, secrétariat, rédaction. Un peu plus tard, de bons amis physiologistes, qui tous occupent maintenant des chaires de Physiologie, s'intéressèrent à cette œuvre, dont l'abord modeste ne les rébuta pas et dont le but élevé les séduisit. Ils voulurent bien m'aider à soutenir une charge, devenue très lourde.

Interrompue pendant la guerre, la *Biologie Médicale* reprenait sa publication en 1921. J'en reprenais la direction, mais aidé cette fois dans ma tâche par le Dr. R. Pierret.

Inutile de dire la réputation que ce journal s'est acquis dans le monde entier par la qualité de ses revues, de ses mises au point, de ses articles, tous originaux. La *Biologie Médicale* compte des lecteurs dans les coins les plus reculés du globe. On peut dire, je crois, que cette petite feuille, pour humbles que furent ses origines, a contribué, d'une large part, au mouvement qui, depuis trente ans, entraîne les chercheurs vers les sciences biologiques. Aujourd'hui, la *Biologie Médicale* a marqué sa place. Elle compte parmi ses collaborateurs les physiologistes et expérimentateurs les plus éminents de la Science française, ainsi que quelques-uns des noms les plus marquants de la Médecine. Dans sa collection se trouvent traitées toutes les questions dont se sont passionnés les chercheurs contemporains.

Le XXVIIe volume est celui de cette année 1937.

COLLABORATION AUX ANNALES COLONIALES.

Ayant toujours estimé qu'un homme de sciences, au moins celui d'un certain âge, ne doit pas se désintéresser des grandes questions qui occupent la nation et pour lesquelles sa culture générale ou spéciale le rend compétent, j'acceptais en 1928 de donner aux Annales coloniales, des articles sur les endémies tropicales.

Dans ces articles, il s'agissait de mettre au courant les hommes cultivés de la métropole, ainsi que ceux de nos possessions d'Outre-Mer, de l'étiologie de certains fléaux tropicaux et de leur en faire toucher du doigt, l'importance primordiale sur l'Économie. Il s'agissait donc là d'articles de vulgarisation. Cette vulgarisation scientifique, je la conçois comme pouvant être faite sans rien altérer de la vérité scientifique proprement dite. Les questions les plus ardues peuvent être traitées en langage courant. Je me suis expliqué sur ce point dans un article du 17 Novembre 1928, qui est intitulé : « Le Journalisme scientifique ». Le projet a donc été réalisé par une série d'articles parus de 1928 à 1930, soit dans les *Annales coloniales quotidiennes*, soit dans les *Annales coloniales illustrées*. Voici les titres de ces articles et leurs dates de parution.

a) **Annales coloniales quotidiennes.**

1.	Si nous pensions à l'ankylostome	7 Juillet 1928
2.	Instruire l'indigène	4 Août 1928
3.	Parasitisme	8 Septembre 1928
4.	Le Journalisme scientifique	17 Novembre 1928
5.	Spéculations sur le cycle de l'Azote . . .	5 Janvier 1929
6.	L'ankylostome aux Colonies françaises . .	25 Février 1929
7.	Connaître l'hôte intermédiaire	25 Mars 1929
8.	La convention sanitaire internationale et l'épidémie de variole en Angleterre . .	30 Avril 1929
9.	Sur l'importance du problème des trypanosomiases en Afrique Equatoriale . .	17 Octobre 1929
10.	L'action sanitaire de quelques entreprises industrielles au Congo belge	7 Décembre 1929

b) **Annales coloniales illustrées.**

11.	L'Afrique Occidentale française et les fléaux sociaux	Nº 6, 1929
12.	Les Instituts Pasteur d'Indochine	Nº 11, 1929
13.	Les fléaux sociaux à Madagascar	Nº 4, 1929
14.	Anticipations	Nº 9, 1929
15.	La prophylaxie chimique dans la lutte contre la Maladie du sommeil	Nº 12, 1929
16.	Les moustiques et Nous	Janvier 1930
17.	Sur les trypanosomoses animales en Afrique du Nord	Mars 1930
18.	Un fléau qui s'en va : le typhus exanthématique	Avril 1930
19.	Un fléau qui s'étend : la lèpre	Juin 1930
20.	L'assistance médicale et l'hygiène en Afrique Occidentale française	Juillet 1930
21.	L'Université de Louvain au Congo belge .	Août 1930

ADDENDA

- I940 -

238 - Sur quelques caractères de la maladie expérimentale à Plasmodium gallinaceum chez le jeune Poulet.
Bull. Soc.Path.Exot., I940, p.4I3

- I942 -

239 - Sur la toxicité des Glycols.
Jal de Ph.et de Chimie, I942, vol.2 p.99. Note présentée le 7 mars I94I à la Sté de Pharm.de Paris.

- I949 -

240 - Sur l'adaptation de la méthode à l'iléon isolé de Cobaye, pour la mise en évidence et l'estimation probable des impuretés histaminiques, éventuellement contenues dans des sels de Streptomycine et de Dihydrostreptomycine.
Ann.Ph.françaises, n°4, I949 (communic. Acad.de Ph.)

- I943 -

243 - Eléments de Physiologie Humaine.
Ière édition Maloine Paris.
2ème édition I947.

Imprimerie N. L. Danzig
26, rue des Francs-Bourgeois
Paris